

D2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-158072

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月15日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/505	A E D	A 6 1 K 31/505	A E D
	A A B		A A B
31/195	A G A	31/195	A G A
31/40		31/40	
45/00		45/00	
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 43 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平10-245269	(71) 出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(22) 出願日	平成10年(1998) 8月31日	(72) 発明者	パートランド・レオ・チェナード アメリカ合衆国コネチカット州06385, ウ ォーターフォード, ホエーリング・ドライ ブ 7
(31) 優先権主張番号	60/058098	(72) 発明者	フランク・サミュエル・メンニティ アメリカ合衆国コネチカット州06355, ミ スティック, レイノルズ・ヒル・ロード 10
(32) 優先日	1997年9月5日	(74) 代理人	弁理士 社本 一夫 (外4名) 最終頁に続く
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

(54) 【発明の名称】 ドーパミンアゴニスト療法に付随するジスキネジーを処置するためにAMPAレセプターアンタゴニストを投与する方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 哺乳動物のドーパミンアゴニスト療法に付随するジスキネジーを処置する方法を提供する。

【解決手段】 哺乳動物のドーパミンアゴニスト療法に付随するジスキネジーを処置する方法であって、前記哺乳動物に、本明細書で定義するAMPAレセプターのアнтаゴニストである化合物を投与することを含む方法。本発明でいうドーパミンアゴニスト療法とは、概して、中枢神経系の疾患、例えば、パーキンソン病の処置において使用される。AMPAレセプターのアнтаゴニストである化合物の一例を示すと次の化合物になる。(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 哺乳動物のドーパミンアゴニスト療法に付随するジスキネジーを処置する方法であって、前記哺乳動物に、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)もしくは(F)の内に入る化合物、または、前記化合物の薬学的に許容可能な塩の前記ジスキネジーを処置するのに有効な量を投与することを含み、群(A)、

(B)、(C)、(D)、(E)および(F)が、以下のように：

(A) (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(4-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-エチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-プロモフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メトキシメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(4-メチル-ピリミジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-[6-イソプロピルアミノ-メチル]-ピリジン-2-イル]-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-フルオロ-2-[2-(2-メチルチアゾール-4-イル)-ビニル]-3-(2-メチルフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(2-メチルチアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-2-[2-[2-ジメチルアミノメチルチアゾール-4-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-プロモフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(2-メチルチアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(2-メチルチアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-プロモ

フェニル)-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-クロロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-クロロ-2-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-カルボアルデヒド；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-N-(6-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-イルメチル)-N-メチルアセトアミド；(S)-6-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-カルボニトリル；(S)-3-(2-フルオロフェニル)-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-プロモフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(4-プロモ-2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-N-(6-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-イルメチル)-N-エチルアセトアミド；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-フルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-{[エチル(2-ヒドロキシエチル)-アミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-[6-(イソプロピルアミノ-メチル)-ピリジン-2-イ

ル] - ビニル} - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - {2 - [6 - (2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル) - ビリジン-2-イル] - ビニル} - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - (6-エトキシメチル-ビリジン-2-イル) - ビニル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - {2 - [6 - (2, 5-ジヒドロ-ピロール-1-イルメチル) - ビリジン-2-イル] - ビニル} - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - {2 - [6 - (4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル) - ビリジン-2-イル] - ビニル} - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 6-プロモ-2 - [2 - (6-メチル-ビリジン-2-イル) - ビニル] - 3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 6-プロモ-2 - (2-ビリジン-2-イル-ビニル) - 3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 6-フルオロ-3 - (2-フルオロ-フェニル) - 2 - (2-ビリジン-2-イル-ビニル) - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-メチル-2 - (2-ビリジン-2-イル-ビニル) - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - (6-ジメチルアミノメチル-ビリジン-2-イル) - ビニル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 6-フルオロ-3 - (2-フルオロ-フェニル) - 2 - [2 - (6-メチル-ビリジン-2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - (6 - { [2-ジメチルアミノ-エチル] - メチル-アミノ} - メチル) - ビリジン-2-イル) - ビニル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - [2 - (6-ヒドロキシメチル-ビリジン-2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 酢酸6 - {2 - [3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル} - ビリジン-2-イルメチルエステル; (S) - 6 - {2 - [3 - (2-プロモ-フェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル} - ビリジン-2-カルボアルデヒド; (S) - 3 - (2-プロモ-フェニル) - 2 - [2 - (6-ジエチルアミノメチル-ビリジン-2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 酢酸6 - {2 - [3 - (2-プロモ-フェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル} - ビリジン-2-イルメチルエステル; (S) - ジエチルアミノ-酢酸6 - {2 - [3 - (2-クロロ-フェニル) -

6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル} - ビリジン-2-イルメチルエステル; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - (6-ジフルオロメチル-ビリジン-2-イル) - ビニル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - [2 - (6-メトキシ-ビリジン-2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 2 - {2 - [3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル} - 6-メチル-ニコチノニトリル; (S) - 2 - {2 - [3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - エチル} - 6-メチル-ニコチノニトリル; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - (2-ビリジン-2-イル-エチル) - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - (4, 6-ジメチル-ビリジン-2-イル) - ビニル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 2 - {2 - [3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル} - ニコチノニトリル; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - (2 - {6 - [(3-メチル-ブチルアミノ) - メチル] - ビリジン-2-イル} - エチル) - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 2 - {2 - [3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - エチル} - ニコチノニトリル; (S) - 2 - [2 - (6-クロロ-4-オキソ-3-オトリル-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル) - ビニル] - ベンゾニトリル; (S) - 2 - {2 - [3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル} - 4-メチル-ベンゾニトリル; (S) - 3 - (2-プロモ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - [2 - (6-ヒドロキシメチル-ビリジン-2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; および、(S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - [2 - (6-ビリジン-1-イルメチル-ビリジン-2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; (B) (S) - 6-フルオロ-2 - [2 - (2-フルオロ-フェニル) - ビニル] - 3 - (2-メチル-ビリジン-3-イル) - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 2 - {2 - [6-フルオロ-3 - (2-メチル-ビリジン-3-イル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル} - ベンゾニトリル; (S) - 2 - {2 - [6-フルオロ-3 - (2-メチル-ビリジン-3-イル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル} - ベンゾニトリル

ル; (S)-2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンゾニトリル; (S)-2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-4-メチル-ベンゾニトリル; (S)-2-{2-[3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンゾニトリル; (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-2-[2-(チアゾール-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-2-[2-(4-メチル-チアゾール-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン]; (S)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ビニル]-6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-2-[2-(2-フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ビニル]-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メチル-フェニル-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(フルオロ-フェニル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-クロロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-ビニル]-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-クロロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-ビニル]-3-(3-メチル-1-オキシ-ビリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-{2-(3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-ビニル}-ベンズアルデヒド; (S)-3-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンズアルデヒド; (S)-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(3-ヒドロキシメチル-フェニル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-2-{2-[3-(1, 4-ジオキサ-8-アザ-スビロ[4, 5]デセン-8-イルメチル)-

-フェニル]-ビニル}-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-{2-[3-(4-ピロリジン-1-イル-ビペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンゾニトリル; (S)-2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンゾニトリル; (S)-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-ビニル]-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシ-フェニル]-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オン]; (S)-6-フルオロ-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノ-メチルチアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ビニル]-6-フルオロ-3-(4-メチル-ビリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-4-ジエチルアミノメチル-2-{2-[6-フルオロ-3-(4-メチル-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンゾニトリル; (S)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ビニル]-6-フルオロ-3-(3-メチル-ピラジン-2-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノ-メチルチアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-オキサゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-2-[2-(チアゾール-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(4-メチル-ビリジン-3-イル)-2-[2-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; および、(S)-6-フルオロ-2-[2-(2-フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-3-(2-メチル-ビリジン-

3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン;
 (C) 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-ブロモ-フェニル)-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3-*o*-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-2-[2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3-*o*-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリジン-2-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-カルボアルデヒド; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; N-(6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメチル)-N-メチル-アセトアミド; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(4-ジエチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-カルボニトリル; 3-(2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(4-ブロモ-2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; N-(6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメチル)-N-エチル-アセトアミド; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-フルオロメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ビリジン-2-イル)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-[エチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-

メチル} ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(イソプロピルアミノ-メチル)-ビリジン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(2-メチルピペリジン-1-イルメチル)-ビリジン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-エチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-エトキシメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-{2-[6-(2, 5-ジヒドロ-ピロール-1-イルメチル)-ビリジン-2-イル]-ビニル}-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-[6-(4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-ビリジン-2-イル]-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 6-ブロモ-2-[2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3-*o*-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 6-ブロモ-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3-*o*-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 1-ベンジル-5-(2-メチル-[1, 3]ジオキソラン-2-イル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-カルボン酸(3-フェニルカルバモイル-フェニル)-アミド; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-メチル-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-2-[2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-{[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル}-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 酢酸6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメチルエステル; 6-{2-[3-(2-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン

-2-カルボアルデヒド; 3-(2-ブromo-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ビリジ-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-ブromo-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 酢酸 6-{2-[3-(2-ブromo-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジ-2-イルメチルエステル; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メトキシメチル-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; ジエチルアミノ-酢酸 6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジ-2-イルメチルエステル; 6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジ-3-イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-ブromo-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; および、3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;

(D) 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジ-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ニコチノニトリル; 2-{2-[6-クロロ-3-(2-メチル-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ニコチノニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-ビリジ-3-イル)-2-[2-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-(3-ジエチルアミノメ

チル-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-3-(2-フルオロ-フェニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジ-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-フルオロ-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-フルオロ-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチル-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-メチル-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジ-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチル-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-フルオロ-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチル-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; および、2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジ-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2

- [2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2- {2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; および、3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル)-ピリジン-2-イル-2-ヒドロキシ-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン;

(E) 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3-(2-メチル-フェニル)-2-[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロフェニル-メチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(2-シアノフェニル-メチル)-アミノ]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(6-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[(6-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-オン; 3-(2-メチル-フェニ

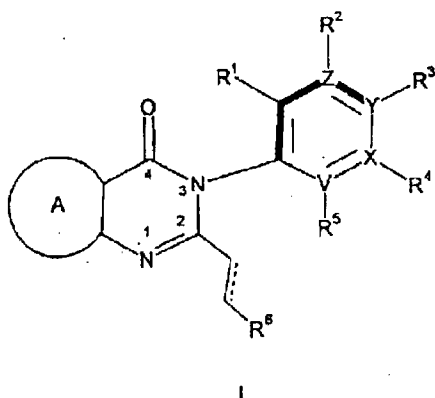
ル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(2-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-オン; 3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-オン; 2-[(3- (2-クロロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2-イルメチル)-アミノ]-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-{3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ベンゾニトリル; 2-{ [3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ベンゾニトリル; 2-{ [6-フルオロ-3-(2-メチル-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ニコチノニトリル; 2-{ [3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ニコチノニトリル; 2-{ [3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ベンゾニトリル; 3-{ [3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イルアミノメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-(m-トリルアミノメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-

13

[(6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン; 3- (2-クロロ-フェニル) -6-フルオロ-2- (ピリジン-2-イルアミノメチル) -3H-キナゾリン-4-オン; 3- (2-クロロ-ピリジン-3-イル) -6-フルオロ-2- [(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -2- [(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン; 3- (2-クロロ-フェニル) -6-フルオロ-2- [(2-フルオロ-ベンジルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン; N- (3- { [3- (2-クロロ-フェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル] -アミノ} -フェニル) -アセトアミド; 3- (2-クロロ-フェニル) -6-フルオロ-2- [(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン; 2- { [3- (2-クロロ-フェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル] -アミノ} ニコチノニトリル; 3- (2-クロロ-ピリジン-3-イル) -6-フルオロ-2- [(2-フルオロ-フェニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン; 3- (2-クロロ-フェニル) -6-フルオロ-2- [(2-フルオロ-フェニルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン; および、3- (2-クロロ-フェニル) -6-フルオロ-2- [(6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン; ならびに、

(F) 式:

【化1】



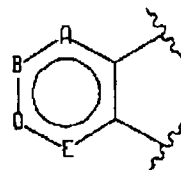
[式中、V、X、YおよびZは、全て炭素であるか、または、それらのうちの1つが窒素であり、かつ、その他が炭素であり; R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の各々が、独立に、水素、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキルチオおよびC(=O)-O-

14

(C₁-C₆)アルキルから選択されるが、ただし、(a) V、XおよびZが炭素である時、R¹がR²と同一であることはできず; (b) R¹およびR²の少なくとも1つは、水素以外である必要があり; (c) V、X、YまたはZが窒素である時、それぞれ、R³、R⁴、R⁵またはR⁶は、存在せず; 環Aが、縮合ヘテロ芳香族環であり、該ヘテロ芳香族環が5員環ヘテロ芳香族環または6員環ヘテロ芳香族環であり、その6員環ヘテロ芳香族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、

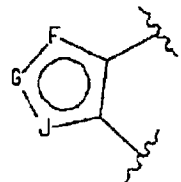
式:

【化2】



を有し、その5員環ヘテロ芳香族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、式:

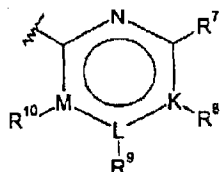
【化3】



を有し、前記環の位置“A”、“B”、“D”および“E”は、独立に、炭素または窒素から選択することができ; 前記環の位置“F”、“G”および“J”は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄から選択することができるが、ただし、(a) “F”、“G”または“J”の2つより多くがヘテロ原子である場合、前記5員環ヘテロ芳香族環は、(1, 2, 3)-トリアゾール、(1, 2, 3)-チアジアゾール、(1, 2, 5)-チアジアゾールおよび(1, 2, 5)-オキサジアゾールからなる群より選択され; (b) “F”、“G”または“J”のうちの2つがヘテロ原子である場合、そのヘテロ原子の1つのみが、酸素または硫黄であってもよく; 前記縮合ヘテロ芳香族環は、水素; (C₁-C₆)アルキル; ハロゲン; トリフルオロメチル; アミノ-(C(H₂)_n)-; (C₁-C₆)アルキルアミノ-(CH₂)_n-; ジ(C₁-C₆)アルキルアミノ-(CH₂)_n-; (C₁-C₆)アルコキシ; ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル; (C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル; -CN; (C₁-C₆)アルキル-CO-O-(C₁-C₆)アルキル; (C₁-C₆)アルキル-O-CO-O-(C₁-C₆)アルキル; (C₁-C₆)アルキル-CO-O-; ヒドロキシ; -NO₂; R¹⁵-C(=O)-; R¹⁵-O-C(=O)-; ジ(C₁-C₆)アルキル-N-C(=O)-; (C₃-C₇)シクロアル

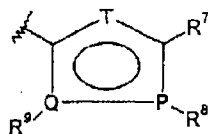
キルおよび $R^{13}-NH-C(=O)-$;ならびに、ハロ、 (C_1-C_6) アルキル、 $-CN$ または $-CF_3$ で任意に置換されたフェニルより選択される置換基と追加の結合を形成することのできる炭素または窒素のいずれか上を、任意に、独立に、置換されていてもよく; R^6 は、式Ph¹で表されるフェニルまたは5員環ヘテロ環もしくは6員環ヘテロ環であり、その6員環ヘテロ環は、式:

【化4】



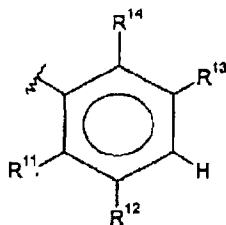
【式中、“N”は、窒素である。】を有し、前記環の位置“K”、“L”および“M”は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよく、ただし、“K”、“L”または“M”の1つのみが窒素であってもよく;その5員環ヘテロ環は、式:

【化5】



を有し、前記環の位置“P”、“Q”および“T”は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄より選択されてもよく、ただし、“P”、“Q”または“T”の1つのみが酸素または硫黄であってもよく、“P”、“Q”または“T”の少なくとも1つは、ヘテロ原子である必要があり;前記Ph¹は、式:

【化6】



【式中、各 R^{13} は、独立に、水素または (C_1-C_6) アルキルである。】で表される基であり; R^9 、 R^{10} および R^{13} の各々は、独立に、水素;1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された (C_1-C_6) アルキル;ハロ; CF_3 ;1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された (C_1-C_6) アルコキシ; (C_1-C_6) アルキルチオ; $R^{15}O-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル-NH- $(CH_2)_n-$;ジ (C_1-C_6) アルキル-N- $(CH_2)_n-$; (C_3-C_7) シクロアルキル-NH- $(CH_2)_n-$; $H_2N-(C=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル- $C(=O)-$; (C_1-C_6) アルキル-O- $C(=O)-$; $R^{13}-(CH_2)_n-O-C(=O)-$;アミノ- $(CH_2)_n-$;ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル- (C_1-C_6) アルキル-O- (C_1-C_6) アルキル- $-CHO$;および、シアノから選択され;各 R^{14} は、独立に、水素またはハロゲンであり;各 R^{15} は、独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキル- $(C=O)-$ 、 (C_1-C_6) アルキル-O- $(C=O)-$ 、 (C_1-C_6) アルキル-NH- $(C=O)-$ またはジ (C_1-C_6) アルキル-N- $(C=O)-$ であり;各々は、水素、シアノ、 (C_1-C_6) アルキル、ハ

9) アルキル-HN- $(C=O)-(CH_2)_n-$;ジ (C_1-C_6) アルキル-N- $(C=O)-(CH_2)_n-$; (C_3-C_7) シクロアルキル-NH- $(C=O)-(CH_2)_n-$; $R^{15}O-(C=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-O-(C_1-C_6)$ アルキル- (C_1-C_6) アルキル-O- $(O=C)-O-(C_1-C_6)$ アルキル- (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-O-$; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-NH-(CH_2)_n-$; $H(O=C)-NH-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-N[(C_1-C_6)アルキル](CH_2)_n-$; $H(O=C)-N-[(C_1-C_6)アルキル](CH_2)_n-$; ヒドロキシ; $H-C(=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル- $C(=O)-$; (C_1-C_6) アルキル-O- $C(=O)-$; $R^{13}-(CH_2)_n-O-C(=O)-$;アミノ- $(CH_2)_n-$;ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル- (C_1-C_6) アルキル-O- (C_1-C_6) アルキル- $-CHO$;および、シアノから選択され; R^7 、 R^{11} および R^{13} の各々は、独立に、水素;1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された (C_1-C_6) アルキル;ハロゲン; CF_3 ;1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された (C_1-C_6) アルコキシ; (C_1-C_6) アルキルチオ; $R^{15}O-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル-NH- $(CH_2)_n-$;ジ (C_1-C_6) アルキル-N- $(CH_2)_n-$; (C_3-C_7) シクロアルキル-NH- $(CH_2)_n-$; $H_2N-(C=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル-HN- $(C=O)-(CH_2)_n-$;ジ (C_1-C_6) アルキル-N- $(C=O)-(CH_2)_n-$; (C_3-C_7) シクロアルキル-NH- $(C=O)-(CH_2)_n-$; $R^{15}O-(C=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-O-(C_1-C_6)$ アルキル- (C_1-C_6) アルキル-O- $(O=C)-O-(C_1-C_6)$ アルキル- (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-O-$; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-NH-(CH_2)_n-$; $H(O=C)-NH-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-N[(C_1-C_6)アルキル](CH_2)_n-$; $H(O=C)-N-[(C_1-C_6)アルキル](CH_2)_n-$; ヒドロキシ; $H-C(=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル- $C(=O)-$; (C_1-C_6) アルキル-O- $C(=O)-$; $R^{13}-(CH_2)_n-O-C(=O)-$;アミノ- $(CH_2)_n-$;ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル- (C_1-C_6) アルキル-O- (C_1-C_6) アルキル- $-CHO$;および、シアノから選択され;各 R^{14} は、独立に、水素またはハロゲンであり;各 R^{15} は、独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキル- $(C=O)-$ 、 (C_1-C_6) アルキル-O- $(C=O)-$ 、 (C_1-C_6) アルキル-NH- $(C=O)-$ またはジ (C_1-C_6) アルキル-N- $(C=O)-$ であり;各々は、水素、シアノ、 (C_1-C_6) アルキル、ハ

ロゲン、トリフルオロメチル、 $-\text{CHO}$ または (C_1-C_n) アルコキシであり； n は、 $0\sim 3$ の整数であり； p は、 $0\sim 3$ の整数であり；点線で表した結合は、任意の二重結合であるが；ただし、 R^{11} が水素である時、 R^{12} および R^{14} の1つは、水素以外である。］で表されるアトロプ異性体；であると定義される方法。

【請求項2】 前記ドーパミンアゴニスト療法が、 L -ドーパの投与または末梢ドーパデカルボキシラーゼの阻害剤と組み合わせた L -ドーパの投与を含む処置である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記末梢ドーパデカルボキシラーゼの阻害剤がカルビドーパまたはベンゼラジドである、請求項2に記載の方法。

【請求項4】 前記化合物が、群(A)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項2に記載の方法。

【請求項5】 前記化合物が、群(B)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項2に記載の方法。

【請求項6】 哺乳動物のドーパミンアゴニスト療法に付随するジスキネジーを処置する方法であって、前記哺乳動物に、群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E)、もしくは(F)の内に入る化合物、または、前記薬学的に許容可能な塩のAMPAレセプター拮抗有効量を前記哺乳動物に投与することを含み、群(A)、

(B)、(C)、(D)、(E)および(F)が、以下のように：

(A) $(\text{S})-3-(2\text{-クロロフェニル})-2-[2-(5\text{-ジェチルアミノメチル}-2\text{-フルオロフェニル})\text{-ビニル}]-6\text{-フルオロ}-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-クロロフェニル})-2-[2-(6\text{-ジェチルアミノメチル}-ピリジン-2\text{-イル})\text{-ビニル}]-6\text{-フルオロ}-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-クロロフェニル})-2-[2-(4\text{-ジェチルアミノメチル}-ピリジン-2\text{-イル})\text{-ビニル}]-6\text{-フルオロ}-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-クロロフェニル})-2-[2-(6\text{-エチルアミノメチル}-ピリジン-2\text{-イル})\text{-ビニル}]-6\text{-フルオロ}-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-プロモフェニル})-2-[2-(6\text{-ジェチルアミノメチル}-ピリジン-2\text{-イル})\text{-ビニル}]-6\text{-フルオロ}-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-クロロフェニル})-6\text{-フルオロ}-2-[2-(6\text{-メトキシメチル}-ピリジン-2\text{-イル})\text{-ビニル}]-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-クロロフェニル})-6\text{-フルオロ}-2-[2-(4\text{-メチル}-ピリジン-2\text{-イル})\text{-ビニル}]-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-クロロフェニル})-6\text{-フルオロ}-2-[2-(6\text{-イソプロピルアミノメチル}-ピリジン-$

$2\text{-イル}]\text{-エチル}]-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-6\text{-フルオロ}-2-[2-(2\text{-メチル}-チアゾール-4\text{-イル})\text{-ビニル}]-3-(2\text{-メチル}-フェニル)-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-クロロフェニル})-6\text{-フルオロ}-2-[2-(2\text{-メチル}-チアゾール-4\text{-イル})\text{-ビニル}]-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-2-[2-[2\text{-ジメチルアミノメチル}-チアゾール-4\text{-イル})\text{-ビニル}]-6\text{-フルオロ}-3-(2\text{-フルオロフェニル})-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-プロモフェニル})-6\text{-フルオロ}-2-[2-(2\text{-メチル}-チアゾール-4\text{-イル})\text{-ビニル}]-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-クロロフェニル})-2-[2-(2\text{-メチル}-チアゾール-4\text{-イル})\text{-ビニル}]-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-クロロフェニル})-6\text{-フルオロ}-2-(2\text{-ビリジン}-2\text{-イル}-ビニル)-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-プロモフェニル})-2-(2\text{-ビリジン}-2\text{-イル}-ビニル)-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-6\text{-クロロ}-2-(2\text{-ビリジン}-2\text{-イル}-ビニル)-3\text{-o-トリル}-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-クロロフェニル})-2-[2-(6\text{-メチル}-ピリジン-2\text{-イル})\text{-ビニル}]-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-6\text{-クロロ}-2-[2-(6\text{-メチル}-ピリジン-2\text{-イル})\text{-ビニル}]-3\text{-o-トリル}-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-クロロフェニル})-6\text{-フルオロ}-2-(2\text{-ビリジン}-2\text{-イル}-エチル)-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-6-[2-[3-(2\text{-クロロフェニル})-6\text{-フルオロ}-4\text{-オキソ}-3, 4\text{-ジヒドロ}-キナゾリン-2\text{-イル}]\text{-ビニル}]-ビリジン-2\text{-カルボアルデヒド}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-クロロフェニル})-6\text{-フルオロ}-2-[2-(6\text{-メチルアミノメチル}-ピリジン-2\text{-イル})\text{-ビニル}]-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-\text{N}-(6-[2-[3-(2\text{-クロロフェニル})-6\text{-フルオロ}-4\text{-オキソ}-3, 4\text{-ジヒドロ}-キナゾリン-2\text{-イル}]\text{-ビニル}]-ビリジン-2\text{-イルメチル})-\text{N-メチル}-アセトアミド$ ； $(\text{S})-6-[2-[3-(2\text{-クロロフェニル})-6\text{-フルオロ}-4\text{-オキソ}-3, 4\text{-ジヒドロ}-キナゾリン-2\text{-イル}]\text{-ビニル}]-ビリジン-2\text{-カルボニトリル}$ ； $(\text{S})-\text{N}-(6-[2-[3-(2\text{-クロロフェニル})-6\text{-フルオロ}-4\text{-オキソ}-3, 4\text{-ジヒドロ}-キナゾリン-2\text{-イル}]\text{-ビニル}]-ビリジン-2\text{-カルボニトリル})$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-フルオロフェニル})-2-(2\text{-ビリジン}-2\text{-イル}-ビニル)-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； $(\text{S})-3-(2\text{-プロモフェニル})-6\text{-フルオロ}-2-(2\text{-ビリジン}-2\text{-イル}-ビニル)-3\text{H-キナゾリン}-4\text{-オン}$ ； (S)

-3-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメチル-N-エチル-アセトアミド; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-フルオロメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ビリジン-2-イル)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-{[エチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(イソプロピルアミノ-メチル)-ビリジン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-ビリジン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-エトキシメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-{2-[6-(2, 5-ジヒドロ-ピロール-1-イルメチル)-ビリジン-2-イル]-ビニル}-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-ビリジン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-ブromo-2-[2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-ブromo-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル)-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-メチル-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル)-2-[2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-キナゾリン-4-

オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-{[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル}-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-酢酸6-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメチルエステル; (S)-6-{2-[3-(2-ブromoフェニル)-6-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-カルボアルデヒド; (S)-3-(2-ブromoフェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-酢酸6-{2-[3-(2-ブromoフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメチルエステル; (S)-ジエチルアミノ-酢酸6-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメチルエステル; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-ジフルオロメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メトキシ-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-2-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; (S)-2-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-エチル}-6-メチル-ニコチノニトリル; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリジン-2-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(4, 6-ジメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-2-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ニコチノニトリル; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(2-{6-[3-メチル-ブチルアミノ]-メチル}-ビリジン-2-イル)-エチル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-2-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-エチル}-ニコチノニトリル

ル; (S)-2-[2-(6-クロロ-4-オキソ-3-
 -o-トリル-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イ
 ル)-ビニル]-ベンゾニトリル; (S)-2-{2-
 [3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-
 オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-
 ビニル}-4-メチル-ベンゾニトリル; (S)-3-
 (2-ブromo-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-
 (6-ヒドロキシメチル-ビリジンを2-イル)-ビ
 ニル]-3H-キナゾリン-4-オン; および、(S)-
 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-
 [2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ビリジ
 ン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 (B) (S)-6-フルオロ-2-[2-(2-フル
 オロ-フェニル)-ビニル]-3-(2-メチル-ビ
 リジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メチル
 -ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒ
 ドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベン
 ゾニトリル; (S)-2-{2-[6-フルオロ-3-(2-
 メチル-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジ
 ヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベン
 ゾニトリル; (S)-2-{2-[3-(2-クロロ-ビ
 リジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,
 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-
 ベンゾニトリル; (S)-2-{2-[3-(2-クロロ-
 ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,
 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-
 ベンゾニトリル; (S)-2-{2-[3-(2-クロロ-
 ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,
 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-
 ベンゾニトリル; (S)-6-フルオロ-3-(2-
 メチル-ビリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-
 チアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナ
 ザリン-4-オン;
 (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジ
 ン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-
 イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジ
 ン-3-イル)-2-[2-(4-メチル-チアゾール-4-
 イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-
 フルオロ-フェニル)-ビニル]-6-フルオロ-3-
 (2-メチル-ビリジン-3-イル)-3H-キナ
 ザリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-2-[2-(2-
 フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-フェ
 ニル)-ビニル]-3-(2-メチル-ビリジン-3-イ
 ル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-
 クロロ-ビリジン-3-イル)-2-[2-(2-フル
 オロ-フェニル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-
 オン; (S)-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イ
 ル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メチル-フェニ
 ル-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ
 ン; (S)-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-
 6-フルオロ-2-[2-(フルオロ-フェニル)-
 ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-
 クロロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-ビ
 ニル]-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-3H-
 キナゾリン-4-オン; (S)-6-クロロ-2-
 [2-(2-フルオロ-フェニル)-ビニル]-3-
 (3-メチル-1-オキシ-ビリジン-4-イル)-3
 H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-{2-(3-
 (2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-
 4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イ
 ル)-ビニル}-ベンズアルデヒド; (S)-3-{2-
 [3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オ
 キソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-
 ビニル}-ベンズアルデヒド; (S)-3-(2-クロ
 ロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-
 (3-ヒドロキシメチル-フェニル)-ビニル]-3H-
 キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-
 ビリジン-3-イル)-2-{2-[3-(1, 4-ジ
 オキサ-8-アザ-スビロ[4, 5]デセン-8-イ
 ルメチル-フェニル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-
 キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-ビ
 リジン-3-イル)-6-フルオロ-2-{2-[3-
 (4-ピロリジン-1-イル-ビビリジン-1-イルメ
 チル)-フェニル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-
 オン; (S)-2-{2-[3-(2-クロロ-ビ
 リジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-
 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベン
 ゾニトリル; (S)-2-{2-[3-(2-クロロ-
 ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-
 キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンゾニトリ
 ル; (S)-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-
 ビニル]-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-
 3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロ
 ロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-
 ヒドロキシ-フェニル)-ビニル]-3H-キナ
 ザリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-メチ
 ル-ビリジン-3-イル)-2-[2-(メチル-チア
 ザール-4-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-
 オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-クロロ-ビ
 リジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノ-
 メチルチアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キ
 ナゾリン-4-オン; (S)-2-[2-(5-ジエチル
 アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ビ
 ニル]-6-フルオロ-3-(4-メチル-ビリジ
 ン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-4-
 ジエチルアミノメチル-2-{(2-[6-フル
 オロ-3-(4-メチル-ビリジン-3-イル)-4-
 オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イ
 ル]-ビニル)-ベン

ル-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ
 ン; (S)-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-
 6-フルオロ-2-[2-(フルオロ-フェニル)-
 ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-
 クロロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-ビ
 ニル]-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-3H-
 キナゾリン-4-オン; (S)-6-クロロ-2-
 [2-(2-フルオロ-フェニル)-ビニル]-3-
 (3-メチル-1-オキシ-ビリジン-4-イル)-3
 H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-{2-(3-
 (2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-
 4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イ
 ル)-ビニル}-ベンズアルデヒド; (S)-3-{2-
 [3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オ
 キソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-
 ビニル}-ベンズアルデヒド; (S)-3-(2-クロ
 ロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-
 (3-ヒドロキシメチル-フェニル)-ビニル]-3H-
 キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-
 ビリジン-3-イル)-2-{2-[3-(1, 4-ジ
 オキサ-8-アザ-スビロ[4, 5]デセン-8-イ
 ルメチル-フェニル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-
 キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-ビ
 リジン-3-イル)-6-フルオロ-2-{2-[3-
 (4-ピロリジン-1-イル-ビビリジン-1-イルメ
 チル)-フェニル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-
 オン; (S)-2-{2-[3-(2-クロロ-ビ
 リジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-
 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベン
 ゾニトリル; (S)-2-{2-[3-(2-クロロ-
 ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-
 キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンゾニトリ
 ル; (S)-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-
 ビニル]-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-
 3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロ
 ロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-
 ヒドロキシ-フェニル)-ビニル]-3H-キナ
 ザリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-メ
 チル-ビリジン-3-イル)-2-[2-(メチル-チア
 ザール-4-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-
 オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-クロロ-ビ
 リジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノ-
 メチルチアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キ
 ナゾリン-4-オン; (S)-2-[2-(5-ジエチル
 アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ビ
 ニル]-6-フルオロ-3-(4-メチル-ビリジ
 ン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-4-
 ジエチルアミノメチル-2-{(2-[6-フル
 オロ-3-(4-メチル-ビリジン-3-イル)-4-
 オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イ
 ル]-ビニル)-ベン

ゾニトリル; (S)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ビニル]-6-フルオロ-3-(3-メチル-ピラジン-2-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノ-メチルチアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-オキサゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-2-[2-(チアゾール-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[2-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; および、(S)-6-フルオロ-2-[2-(2-フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン;

(C) 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-ブロモ-フェニル)-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-2-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-カルボアルデヒド; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; N-(6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-イルメチル)-N-メチル-アセトアミド; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(4-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2

-カルボニトリル; 3-(2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(4-ブロモ-2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; N-(6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-イルメチル)-N-エチル-アセトアミド; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-フルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-{[エチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(イソプロピルアミノ-メチル)-ピリジン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(2-メチルピペリジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-エチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-エトキシメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-{2-[6-(2, 5-ジヒドロ-ピロール-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ビニル}-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; 6-ブロモ-2-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; 6-ブロモ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 1-ベンジル-5-(2-メチル-[1, 3]ジオキソラン-2-イル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-カル

ボン酸(3-フェニルカルバモイル-フェニル)-アミド; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-メチル-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-2-[2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-{[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル}-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 酢酸6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメチルエステル; 6-{2-[3-(2-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-カルボアルデヒド; 3-(2-ブロモ-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-ブロモ-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 酢酸6-{2-[3-(2-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメチルエステル; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メトキシメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; ジエチルアミノ-酢酸6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメチルエステル; 6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; および、3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;

(D) 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-

-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ニコチノニトリル; 2-{2-[6-クロロ-3-(2-メチル-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ニコチノニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-2-[2-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-3-(2-フルオロ-フェニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-フルオロ-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-フルオロ-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチル-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-メチル-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-

{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチル-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-フルオロ-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチル-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; および、2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; および、3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン; および、3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル)-ビリジン-2-イル]-2

-ヒドロキシ-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン;

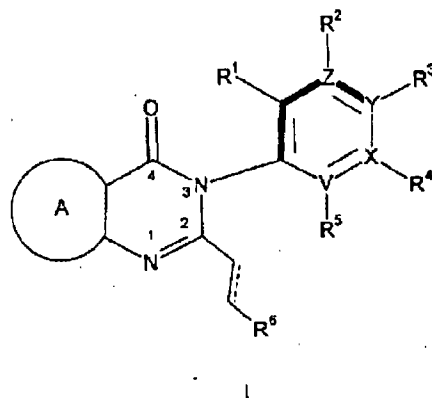
(E) 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[(ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3-(2-メチル-フェニル)-2-[(ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロフェニル-メチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(2-シアノフェニル-メチル)-アミノ]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(6-ジエチルアミノメチル-ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[(6-ピロリジン-1-イルメチル-ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン; 3-(2-メチル-フェニル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(2-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン; 3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン; 2-{ [3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イルメチル]-アミノ}-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-{ [3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ベンゾニトリル; 2-{ [3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-

3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル]-ア
 ミン}-ベンゾニトリル; 2- { [6-フルオロ-3-
 (2-メチル-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒ
 ドロキナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ニコ
 チノニトリル; 2- { [3-(2-クロロ-フェニル)
 -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イ
 ルメチル]-アミノ}-ニコチノニトリル; 2- { [3-
 (2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ
 -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イ
 ルメチル]-アミノ}-ベンゾニトリル; 3- { [3-
 (2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ
 -3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル]-
 アミノ}-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェ
 ニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニル
 アミノ)-メチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-
 4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオ
 ロ-2-(ピリジン-2-イルアミノメチル)-3H-
 キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-ピリジン
 -3-イル)-6-フルオロ-2-(m-トリルアミノ
 -メチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-
 クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-
 [(6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチ
 ル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ
 -フェニル)-6-フルオロ-2-(ピリジン-2-イ
 ルアミノメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-
 (2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-
 2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル
 アミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-
 フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-
 2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル
 アミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-
 (2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[(2-
 フルオロ-ベンジルアミノ)-メチル]-3H-キ
 ナゾリン-4-オン; N-(3- { [3-(2-クロロ-
 フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒ
 ドロキナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-フェ
 ニル)-アセトアミド; 3-(2-クロロ-フェニル)
 -6-フルオロ-2-[(3-ピロリジン-1-イルメ
 チル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾ
 リン-4-オン; 2- { [3-(2-クロロ-フェニル)-
 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナ
 ザリン-2-イルメチル]-アミノ} ニコチノニ
 トリル; 3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フル
 オロ-2-[(2-フルオロ-フェニルアミノ)-メチ
 ル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ
 -フェニル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロ
 -フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-
 オン; および、3-(2-クロロ-フェニル)-6-フ
 ルオロ-2-[(6-メチル-ピリジン-2-イルアミ
 ノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; ならび

に

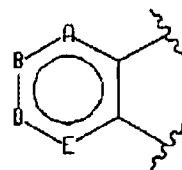
(F) 式:

【化7】



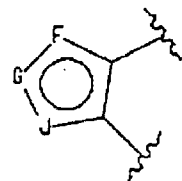
【式中、V、X、YおよびZは、全て炭素であるか、ま
 だは、それらのうちの1つが窒素であり、かつ、その他
 が炭素であり; R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の各々
 は、独立に、水素、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、
 トリフルオロメチル、シアノ、(C₁-C₆)アルコキ
 シ、(C₁-C₆)アルキルチオおよびC(=O)-O-
 (C₁-C₆)アルキルから選択されるが、ただし、
 (a) 各V、XおよびZが炭素である時、R¹がR⁵と同
 一であることはできず; (b) R²およびR³の少なくと
 も1つは、水素以外である必要があり; (c) V、X、
 YまたはZが窒素である時、それぞれ、R¹、R⁴、R⁵
 またはR²は、存在せず; 環Aは、縮合ヘテロ芳香族環
 であり、該ヘテロ芳香族環が5員環ヘテロ芳香族環また
 は6員環ヘテロ芳香族環であり、その6員環ヘテロ芳香
 族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、
 式:

【化8】



を有し、その5員環ヘテロ芳香族環は、二環系の両環に
 共通な炭素原子と合わさって、式:

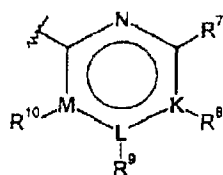
【化9】



を有し、前記環の位置“A”、“B”、“D”および
 “E”は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよ
 く; 前記環の位置“F”、“G”および“J”は、独立

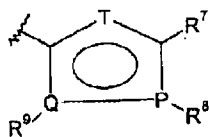
に、炭素、窒素、酸素または硫黄から選択されてもよいが、ただし、(a) “F”、“G”または“J”の2つより多くがヘテロ原子である場合、前記5員環ヘテロ芳香族環は、(1, 2, 3) - トリアゾール、(1, 2, 3) チアジアゾール、(1, 2, 5) チアジアゾールおよび(1, 2, 5) ジアザオキサゾールからなる群より選択され；(b) “F”、“G”または“J”のうちの2つがヘテロ原子である場合、そのヘテロ原子の1つのみが、酸素または硫黄であってもよく；前記縮合ヘテロ芳香族環は、水素；(C₁-C₆) アルキル；ハロゲン；トリフルオロメチル；アミノ-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキルアミノ-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆) アルキルアミノ-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルコキシ；ヒドロキシ(C₁-C₆) アルキル；(C₁-C₆) アルキル-O-(C₁-C₆) アルキル-；-CN；(C₁-C₆) アルキル-CO-O-(C₁-C₆) アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-O-CO-O-(C₁-C₆) アルキル；(C₁-C₆) アルキル-CO-O-；ヒドロキシ；-NO₂；R¹⁵-C(=O)-；R¹⁵-O-C(=O)-；ジ(C₁-C₆) アルキル-N-C(=O)-；(C₃-C₇) シクロアルキルおよびR¹⁵-NH-C(=O)-；ならびに、ハロ、(C₁-C₆) アルキル、-CNまたは-CF₃で任意に置換されたフェニルより選択される置換基と追加の結合を形成することのできる炭素または窒素のいずれか上を、任意に、独立に、置換されていてもよく；R⁶は、式Ph¹で表されるフェニルまたは5員環ヘテロ環もしくは6員環ヘテロ環であり、その6員環ヘテロ環は、式：

【化10】



【式中、“N”は、窒素である。】を有し、前記環の位置“K”、“L”および“M”は、独立に、炭素または窒素より選択されてもよく、ただし、“K”、“L”または“M”の1つのみが窒素であってもよく；その5員環ヘテロ環は、式：

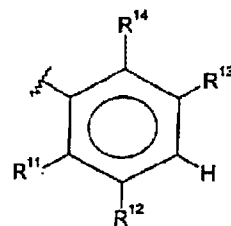
【化11】



を有し、前記環の位置“P”、“Q”および“T”は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄より選択されてもよく、ただし、“P”、“Q”または“T”の1つのみが酸素または硫黄であってもよく、“P”、“Q”また

は“T”の少なくとも1つは、ヘテロ原子である必要があり；前記Ph¹は、式：

【化12】



【式中、各R¹¹は、独立に、水素または(C₁-C₆) アルキルである。】で表される基であり；R⁹、R¹⁰およびR¹¹の各々は、独立に、水素；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆) アルキル；ハロ；CF₃；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆) アルコキシ；(C₁-C₆) アルキルチオ；R¹⁵O-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-NH-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆) アルキル-N-(CH₂)_n-；(C₃-C₇) シクロアルキル-NH-(CH₂)_n-；H₂N-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-HN-(C=O)-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆) アルキル-N-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₃-C₇) シクロアルキル-NH-(C=O)-(CH₂)_n-；R¹⁵O-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-(O=C)-O-(C₁-C₆) アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-O-(O=C)-O-(C₁-C₆) アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-(O=C)-NH-(CH₂)_n-；H(O=C)-NH-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-(O=C)-N-[(C₁-C₆) アルキル](CH₂)_n-；H(O=C)-N-[(C₁-C₆) アルキル](CH₂)_n-；ヒドロキシ；H-C(=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-C(=O)-；(C₁-C₆) アルキル-O-C(=O)-；R¹⁵-(CH₂)_n-O-C(=O)-；アミノ-(CH₂)_n-；ヒドロキシ-(C₁-C₆) アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-O-(C₁-C₆) アルキル-；および、シアノから選択され；R⁷、R¹²およびR¹³の各々は、独立に、水素；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆) アルキル；ハロゲン；CF₃；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆) アルコキシ；(C₁-C₆) アルキルチオ；R¹⁶O-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-NH-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆) アルキル-N-(CH₂)_n-；(C₃-C₇) シクロアルキル-NH-(CH₂)_n-；H₂N-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-HN-(C=O)-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆) アルキル-N-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₃-C₇) シクロアルキル-NH-(C=O)-(CH₂)_n-；R¹⁵O-(C=O)-(CH₂)_n-；

(C₁-C₆) アルキル-(O=C)-O-(C₁-C₆)
 アルキル-; (C₁-C₆) アルキル-O-(O=C)-
 O-(C₁-C₆)-アルキル-; (C₁-C₆) アルキル
 -(O=C)-O-; (C₁-C₆) アルキル-(O=
 C)-NH-(CH₂)_n-; H(O=C)-NH-(C
 H₂)_n-; (C₁-C₆) アルキル-(O=C)-N
 [(C₁-C₆) アルキル](CH₂)_n-; H(O=C)-
 N-[(C₁-C₆) アルキル](CH₂)_n-; ヒドロキシ
 H-C(=O)-(CH₂)_n-; (C₁-C₆) アル
 キル-C(=O)-; (C₁-C₆) アルキル-O-C
 (=O)-; R¹⁵-(CH₂)_n-O-C(=O)-; ア
 ミノ-(CH₂)_n-; ヒドロキシ-(C₁-C₆) アルキ
 ル-; (C₁-C₆) アルキル-O-(C₁-C₆) アルキ
 ル-; -CHO; および、シアノから選択され; 各R¹⁴
 は、独立に、水素またはハロゲンであり; 各R¹⁵は、独
 立に、水素、(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アル
 キル-C(=O)-、(C₁-C₆) アルキル-O-(C
 =O)-、(C₁-C₆) アルキル-NH-(C=O)-
 またはジ(C₁-C₆) アルキル-N-(C=O)-であ
 り; 各々は、水素、シアノ、(C₁-C₆) アルキル、ハ
 ロゲン、トリフルオロメチル、-CHOまたは(C₁-
 C₆) アルコキシであり; nは、0~3の整数であり;
 pは、0~3の整数であり; 点線で表した結合は、任意
 の二重結合であるが; ただし、R¹⁴が水素である時、R¹⁵
 およびR¹⁴の1つは、水素以外である。]で表される
 アトロプ異性体; である方法。

【請求項7】 前記ドーパミンアゴニスト療法が、L-
 ドーパの投与または末梢ドーパデカルボキシラーゼの阻
 害剤と組み合わせたL-ドーパの投与を含む処置であ
 る、請求項6に記載の方法。

【請求項8】 前記末梢ドーパデカルボキシラーゼの阻
 害剤がカルビドーパまたはベンゼラジドである、請求
 項7に記載の方法。

【請求項9】 前記化合物が、群(A)の化合物または
 その薬学的に許容可能な塩である、請求項6に記載の方
 法。

【請求項10】 前記化合物が、群(B)の化合物また
 はその薬学的に許容可能な塩である、請求項6に記載の
 方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ドーパミンアゴニスト
 療法の使用によって生ずる哺乳動物、例えば、ヒトのジ
 スケネジーを処置するために、AMPAレセプターアン
 タゴニストを投与する方法に関する。本発明でいうドー
 パミンアンタゴニスト療法は、概して、中枢神経系の疾
 患、例えば、パーキンソン病の処置に使用される。詳し
 くは、本発明は、PCT国際出願Nos. PCT/IB97/00134(1
 997年2月17日出願)、米国仮特許出願No. 60/038
 905(1997年2月28日出願)、米国仮特許出願No.

60/049082(1997年6月9日出願)、米国仮特許出
 願No. 60/049083(1997年6月9日出願)、米国仮
 特許出願No. 60/038540(1997年2月28日出
 願)、発明者としてBertrand L. Chenard, Williard M.
 Welch and Anthony R. Reinholdによって1997年7
 月21日出願された“Quinazolin-4-one AMPA Antago
 nists”と題する米国仮特許出願および発明者としてBert
 rand L. Chenard and Williard M. Welchによって19
 97年8月27日出願された“Novel Atroisomers Of
 2,3-Disubstituted-(5,6)-Heteroaryl fused-Pyrimidin
 -4-ones”と題する米国仮特許出願に開示されており、
 特許請求されている1種以上のAMPAレセプターアン
 タゴニストを使用することのようなジスケネジーの処置に
 関する。前述の米国仮特許出願およびPCT国際特許出願
 は、それらの実体を参考とすることによって本明細書に
 組み込む。

【0002】

【従来の技術】 ジスケネジーは、付随意的の身体的運動で
 あり、例えば、舞蹈病、震え、バリスム、ジストニー、
 アテトーシス、ミオクローヌスおよびチックを挙げること
 ができる。ジスケネジーは、パーキンソン病の身体的
 症状の処置によって生ずることが多い。パーキンソン病
 は、震え、硬直、運動緩徐および体位不安定性を特徴と
 する。このような運動性の異常は、ドーパミンレセプター
 刺激を増大する療法によって軽減することができる。
 これら療法としては、ドーパミンレセプターを直接刺激
 する薬剤(例えば、プロモクリプチン)またはドーパミ
 ンのレベルを増大する薬剤(例えば、L-ドーパ、また
 は、ドーパミン代謝を阻害する薬剤)が挙げられる。本
 発明において、ドーパミンレセプター刺激を増大するこ
 のような処置は、概して、ドーパミンアゴニスト療法と
 称す。パーキンソン病を処置するためのドーパミンアゴ
 ニスト療法の慢性投与期間の後、新たな運動性異常が現
 れる。ドーパミンアゴニスト療法に付随する運動の異常
 としては、舞蹈病ジスケネジーおよびジストニーが挙げ
 られる。本発明は、以下に規定するようなAMPAレセ
 プターアンタゴニストの投与を介する中枢神経系(CN
 S)疾患、特に、パーキンソン病の処置におけるドーパミ
 ンアゴニスト療法に付随するジスケネジーの処置に関す
 る。

【0003】 本発明に従い使用することのできる化合物
 は、グルタメートレセプターのAMPAサブタイプのアン
 タゴニストである。グルタメートは、哺乳動物の中枢
 神経系における主要な刺激神経伝達体である。グルタメ
 ートのシナプス伝達は、α-アミノ-3-ヒドロキシ
 5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸(AM
 PA)、N-メチル-D-アスパルテート(NMD
 A)、カイニン酸(KA)およびメタボトロピック(met
 abotropic)レセプターを含む数種のファミリーによって
 媒介される。AMPAレセプターサブタイプは、運動に

関する領域を含めて、脳全体の迅速な興奮伝達を媒介する。AMPAレセプターアンタゴニストの投与を介してAMPAレセプターを阻害することによって、ドーパミンアンタゴニスト療法に付随するジスキネジーは、以下に記載するように、本発明に従い、処置される。

【0004】AMPAレセプターアンタゴニストは、以下の発行された米国特許（特許番号を列举し、続いて、親出願の発行日を列举する）を含め、幾つかの公開された特許に言及されている：5,654,303（1997年8月5日）；5,639,751（1997年6月17日）；5,614,532（1997年5月25日）；5,614,508（1997年5月25日）；5,606,062（1997年2月25日）；5,580,877（1996年12月3日）；5,559,125（1996年9月24日）；5,559,106（1996年9月24日）；5,532,236（1996年7月2日）；5,527,810（1996年6月18日）；5,521,174（1996年5月28日）；5,519,019（1996年5月21日）；5,514,680（1996年5月7日）；5,631,373（1997年5月20日）；5,622,952（1997年4月22日）；5,620,979（1997年4月15日）；5,510,338（1996年4月23日）；5,504,085（1996年4月2日）；5,475,008（1995年12月12日）；5,446,051（1995年8月29日）；5,426,106（1995年6月20日）；5,420,155（1995年5月30日）；5,407,935（1995年4月18日）；5,399,696（1995年3月21日）；5,395,827（1995年3月7日）；5,376,748（1994年12月27日）；5,364,876（1994年11月15日）；5,356,902（1994年10月18日）；5,342,946（1994年8月30日）；5,268,378（1993年12月7日）；および、5,252,584（1993年10月12日）。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、哺乳動物、例えば、ヒトのドーパミンアゴニスト療法に付随するジスキネジーを処置する方法であって、前記哺乳動物に、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)もしくは(F)の内に入る化合物、または、前記化合物の薬学的に許容可能な塩の前記ジスキネジーを処置するのに有効な量を投与することを含み、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)が、以下のよう

(A) (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(4-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン 50

-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-エチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-ブromoフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メトキシメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(4-メチル-ピリミジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-イソプロピルアミノ-メチル]-ピリジン-2-イル}-エチル}-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-フルオロ-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3-(2-メチルフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-2-[2-[2-ジメチルアミノメチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-ブromoフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-ブromoフェニル)-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-ブromoフェニル)-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-クロロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-クロロ-2-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキノ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-カルボアルデヒド；(S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-N-(6-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フ

ルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジンを2-イルメチル)-N-メチル-アセトアミド; (S)-6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジンを2-カルボニトリル; (S)-3-(2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ビリジンを2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリジンを2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(4-ブロモ-2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリジンを2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノ)メチル-ビリジンを2-イル-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-N-(6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジンを2-イルメチル)-N-エチル-アセトアミド; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-フルオロメチル-ビリジンを2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ピロリジンを1-イルメチル-ビリジンを2-イル)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-{[エチル(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-ビリジンを2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(イソプロピルアミノ-メチル)-ビリジンを2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(2-メチル-ピペリジンを1-イルメチル)-ビリジンを2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-エトキシメチル-ビリジンを2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-{2-[6-(2, 5-ジヒドロ-ピロール-1-イルメチル)-ビリジンを2-イル]-ビニル}-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(4-メチル-ピペリジンを1-イルメチル)-ビリジンを2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-ブロモ-2-[2-(6-メチル-ビリジンを2-イル)-ビニル]-3-オ-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-ブロモ-2-(2-ビリジンを2-イル-ビニル)-3-オ-トリル

-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ビリジンを2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-6-メチル-2-(2-ビリジンを2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノメチル-ビリジンを2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-2-[2-(6-メチル-ビリジンを2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-{[2-(ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル}-ビリジンを2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ビリジンを2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-酢酸6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジンを2-イルメチルエステル; (S)-6-{2-[3-(2-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジンを2-カルボアルデヒド; (S)-3-(2-ブロモ-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ビリジンを2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-酢酸6-{2-[3-(2-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジンを2-イルメチルエステル; (S)-ジエチルアミノ-酢酸6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジンを2-イルメチルエステル; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジフルオロメチル-ビリジンを2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メトキシ-ビリジンを2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; (S)-2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-エチル}-6-メチル-ニコチノニトリル; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリジンを2-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(4, 6-ジ

メチル-ビリジジン-2-イル)-ビニル]-6-フル
 オロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-2-[2-
 -[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-
 -オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]
 -ビニル]-ニコチノニトリル; (S)-3-(2-ク
 ロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-
 -[3-メチル-ブチルアミノ)-メチル]-ビリジ
 ジン-2-イル)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オ
 ン; (S)-2-[2-[3-(2-クロロ-フェニ
 ル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-
 キナゾリン-2-イル]-エチル]-ニコチノニトリ
 ル; (S)-2-[2-(6-クロロ-4-オキソ-3-
 -o-トリル-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イ
 ル)-ビニル]-ベンゾニトリル; (S)-2-[2-
 -[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-
 -オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-
 ビニル]-4-メチル-ベンゾニトリル; (S)-3-
 (2-ブromo-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-
 (6-ヒドロキシメチル-ビリジジン-2-イル)-ビ
 ニル]-3H-キナゾリン-4-オン; および、(S)-
 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-
 [2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ビリジ
 ジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ
 ン; (B) (S)-6-フルオロ-2-[2-(2-フル
 オロ-フェニル)-ビニル]-3-(2-メチル-ビリ
 ジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-2-[2-[6-フルオロ-3-(2-メチル
 -ビリジジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒ
 ドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-ベンゾニ
 トリル; (S)-2-[2-[6-フルオロ-3-(2-メ
 チル-ビリジジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジ
 ヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-ベン
 ゼニトリル; (S)-2-[2-[3-(2-クロロ-ビリ
 ジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジ
 ヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-ベン
 ゼニトリル; (S)-2-[2-[6-フルオロ-3-(2-
 メチル-ビリジジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-
 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-4-メ
 チル-ベンゾニトリル; (S)-2-[2-[3-(2-
 メチル-ビリジジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-
 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-ベン
 ゼニトリル; (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル
 -ビリジジン-3-イル)-2-[2-(チアゾール-2-
 -イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジ
 ジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-
 -イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジ
 ジン-3-イル)-2-[2-(4-メチル-チアゾール-4-
 -イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;

(S)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-
 フルオロ-フェニル)-ビニル]-6-フルオロ-3-
 (2-メチル-ビリジジン-3-イル)-3H-キナゾ
 リン-4-オン; (S)-6-フルオロ-2-[2-(2-
 フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-フェ
 ニル-2-イル)-ビニル]-3-(2-メチル-ビリ
 ジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-
 -3-(2-クロロ-ビリジジン-3-イル)-2-[2-
 -(2-フルオロ-フェニル)-ビニル]-3H-キ
 ナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-ビリ
 ジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メ
 チル-フェニル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ
 ン; (S)-3-(2-クロロ-ビリジジン-3-イル)-
 6-フルオロ-2-[2-(フルオロ-フェニル)-
 ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-
 クロロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-ビ
 ニル]-3-(2-メチル-ビリジジン-3-イル)-3H
 -キナゾリン-4-オン; (S)-6-クロロ-2-
 [2-(2-フルオロ-フェニル)-ビニル]-3-
 (3-メチル-1-オキシ-ビリジジン-4-イル)-3
 H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-[2-(3-
 (2-クロロ-ビリジジン-3-イル)-6-フルオロ-
 4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イ
 ル)-ビニル]-ベンズアルデヒド; (S)-3-[2-
 -[3-(2-クロロ-ビリジジン-3-イル)-4-オ
 キソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-
 ビニル]-ベンズアルデヒド; (S)-3-(2-クロ
 ロ-ビリジジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-
 (3-ヒドロキシメチル-フェニル)-ビニル]-3H
 -キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-
 ビリジジン-3-イル)-2-[2-[3-(1, 4-ジ
 オキサ-8-アザ-スピロ[4. 5]デセン-8-イル
 メチル)-フェニル]-ビニル]-6-フルオロ-3H
 -キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-
 ビリジジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-[3-
 -(4-ピロリジン-1-イル-ビペリジン-1-イル
 メチル)-フェニル]-ビニル]-3H-キナゾリン-
 4-オン; (S)-2-[2-[3-(2-クロロ-ビ
 リジジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,
 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-
 ベンゾニトリル; (S)-2-[2-[3-(2-クロ
 ロ-ビリジジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒ
 ドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-ベン
 ゼニトリル; (S)-2-[2-(2-フルオロ-フェ
 ニル)-ビニル]-3-(2-メチル-ビリジジン-3-
 イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-ク
 ロロ-ビリジジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-
 ヒドロキシ-フェニル)-ビニル]-3H-キナ
 ゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-メ
 チル-ビリジジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-
 チ

アゾール-4-イル-エチル]-3H-キナゾリン-4-
 -オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-クロロ-ピ
 リジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノ
 -メチルチアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キ
 ナゾリン-4-オン; (S)-2-[2-(5-ジエチ
 ルアミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ビニル]
 -6-フルオロ-3-(4-メチル-ピリジン-3-イ
 ル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-4-ジエ
 チルアミノメチル-2-{2-[6-フルオロ-3-
 (4-メチル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-
 3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}
 -ベンゾニトリル; (S)-2-[2-(5-ジエチル
 アミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ビニル]-
 6-フルオロ-3-(3-メチル-ピラジン-2-イ
 ル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フル
 オロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-
 [2-(2-ジメチルアミノ-メチルチアゾール-4-
 イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-
 3-イル)-2-[2-(2-メチル-オキサゾール-
 4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-6-フルオロ-3-(2-クロロ-ピリジン-
 3-イル)-2-[2-(チアゾール-2-イル)-ビ
 ニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フル
 オロ-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-
 [2-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ビニ
 ル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-
 クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-
 [2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ビニル]-3H-
 キナゾリン-4-オン; および、(S)-6-フル
 オロ-2-[2-(2-フルオロ-5-ピロリジン-1-
 イルメチル-フェニル)-エチル]-3-(2-メチル
 -ピリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オ
 ン;

(C) 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ
 -2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キ
 ナゾリン-4-オン; 3-(2-プロモ-フェニル)-
 2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナ
 ザリン-4-オン; 6-クロロ-2-(2-ピリジン-
 2-イル-ビニル)-3-オ-トリル-3H-キナゾ
 リン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-
 [2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]
 -3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-2-[2-
 (6-メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3-
 -オ-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-
 クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリ
 ジン-2-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オ
 ン; 6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-
 フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン
 -2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-カルボアルデ

ヒド; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-
 2-[2-(6-メチルアミノメチル-ピリジン-2-
 イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; N-
 (6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フル
 オロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-
 2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-イルメチル)-
 N-メチル-アセトアミド; 3-(2-クロロ-フェ
 ニル)-2-[2-(4-ジエチルアミノメチル-ピリジ
 ン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナ
 ザリン-4-オン; 6-{2-[3-(2-クロロ-フ
 ェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド
 ロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-
 -カルボニトリル; 3-(2-フルオロ-フェニル)-
 2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナ
 ザリン-4-オン; 3-(2-プロモ-フェニル)-6-
 -フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-
 -3H-キナゾリン-4-オン; 3-(4-プロモ-2-
 クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリ
 ジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オ
 ン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-
 ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビ
 ニル]-3H-キナゾリン-4-オン; N-(6-{2-
 [3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-
 オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-
 ビニル}-ピリジン-2-イル-メチル)-N-エチル
 -アセトアミド; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-
 フルオロ-2-[2-(6-フルオロメチル-ピリジ
 ン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ
 ン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-
 -[2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン
 -2-イル)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オ
 ン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-
 {[エチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-
 メチル}-2-ピリジン-2-イル)-6-フルオロ-
 3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェ
 ニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(イソプロピ
 ルアミノ-メチル)-ピリジン-2-イル]-ビニル}
 -3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フ
 ェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(2-メチ
 ルピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イ
 ル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; 3-
 (2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-エチルア
 ミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フル
 オロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロ
 ロ-フェニル)-2-[2-(6-エトキシメチル-ピ
 リジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-
 キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-
 2-{2-[6-(2, 5-ジヒドロ-ピロール-1-
 イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ビニル}-6-
 フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-

クロロフェニル) - 6-フルオロ-2- (2- [6- (4-メチル-ピリジン-1-イルメチル) -ピリジン-2-イル] -ビニル) - 3H-キナゾリン-4-オン; 6-ブromo-2- [2- (6-メチル-ピリジン-2-イル) -ビニル] - 3-オ-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 6-ブromo-2- (2-ピリジン-2-イル-ビニル) - 3-オ-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3- (2-フルオロフェニル) - 2- (2-ピリジン-2-イル-ビニル) - 3H-キナゾリン-4-オン; 1-ベンジル-5- (2-メチル- [1, 3] ジオキソラン-2-イル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-カルボン酸 (3-フェニルカルバモイル-フェニル) - アミド; 3- (2-クロロフェニル) - 6-メチル-2- (2-ピリジン-2-イル-ビニル) - 3H-キナゾリン-4-オン; 3- (2-クロロフェニル) - 2- [2- (6-ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イル) -ビニル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3- (2-フルオロフェニル) - 2- [2- (6-メチル-ピリジン-2-イル) -ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; 3- (2-クロロフェニル) - 2- [2- (6- { [(2-ジメチルアミノ-エチル) -メチル-アミノ] -メチル} -ピリジン-2-イル) -ビニル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3- (2-クロロフェニル) - 6-フルオロ-2- [2- (6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル) -ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; 酢酸 6- {2- [3- (2-クロロフェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -ビニル} -ピリジン-2-イルメチルエステル; 6- {2- [3- (2-ブromo-フェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -ビニル} -ピリジン-2-イルメチルエステル; 3- (2-クロロフェニル) - 6-フルオロ-2- [2- (6-メトキシメチル-ピリジン-2-イル) -ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; ジエチルアミノ-酢酸 6- {2- [3- (2-クロロフェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -ビニル} -ピリジン-2-イルメチルエステル; 6-フルオロ-3- (2-メチル-ピリジン-3-イル) - 2- [2- (2-メチル-チアゾ-

ル-4-イル) -ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; 3- (2-ブromo-フェニル) - 6-フルオロ-2- [2- (6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル) -ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; および、3- (2-クロロフェニル) - 6-フルオロ-2- [2- (6-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン-2-イル) -ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン;

(D) 6-クロロ-3- (2-クロロフェニル) - 2- [2-ヒドロキシ-2- (6-メチル-ピリジン-2-イル) -ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; 2- (2- [3- (2-クロロフェニル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -1-ヒドロキシ-ビニル) -ニコチノニトリル; 2- {2- [3- (2-クロロ-ピリジン-3-イル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -1-ヒドロキシ-ビニル} -ニコチノニトリル; 2- {2- [6-クロロ-3- (2-メチル-フェニル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -1-ヒドロキシ-ビニル} -ニコチノニトリル; 3- (2-クロロフェニル) - 2- [2- (3-ジエチルアミノメチル-フェニル) - 2-ヒドロキシ-エチル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3- (2-クロロフェニル) - 6-フルオロ-2- [2- (3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル) - 2-ヒドロキシ-エチル] - 3H-キナゾリン-4-オン; 3- (2-クロロ-ピリジン-3-イル) - 2- [2- (3-ジエチルアミノメチル-フェニル) - 2-ヒドロキシ-エチル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 2- [2- (3-ジエチルアミノメチル-フェニル) - 2-ヒドロキシ-エチル] - 3- (2-フルオロフェニル) - 3H-キナゾリン-4-オン; 2- {2- [3- (2-クロロ-ピリジン-3-イル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -1-ヒドロキシ-ビニル} - 6-メチル-ニコチノニトリル; 2- {2- [3- (2-クロロフェニル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -1-ヒドロキシ-ビニル} - 6-メチル-ニコチノニトリル; 2- {2- [3- (2-クロロフェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -1-ヒドロキシ-ビニル} - 6-フルオロ-ニコチノニトリル; 2- {2- [3- (2-クロロフェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド

ロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-フルオロ-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチル-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-メチル-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチル-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-フルオロ-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチル-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; および、2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3

H-キナゾリン-4-オン; 2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニトリル; および、3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル)-ビリジン-2-イル]-2-ヒドロキシ-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン;

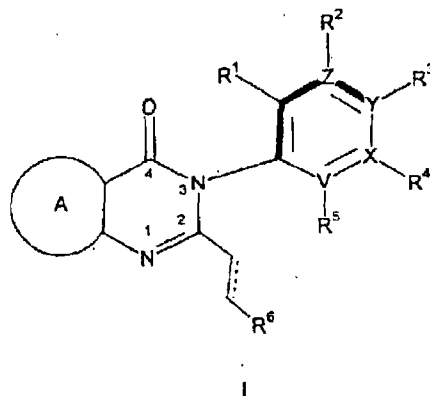
(E) 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3-(2-メチル-フェニル)-2-[2-(ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(2-シアノフェニル)-アミノ]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン; 3-(2-メチル-フェニル)-2-[2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン; 3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-2-[2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン; 2-{[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イルメチル]-アミノ}-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-

(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-{ [3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ベンゾニトリル; 2-{ [3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ベンゾニトリル; 2-{ [6-フルオロ-3-(2-メチル-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ニコチノニトリル; 2-{ [3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ニコチノニトリル; 2-{ [3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ニコチノニトリル; 2-{ [3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ベンゾニトリル; 3-{ [3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(ビリジン-1-イルアミノメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-(m-トリルアミノメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[(6-メチル-ビリジン-2-イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(ビリジン-2-イルアミノメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロ-ベンジルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; N-(3-{ [3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-フェニル)-アセトアミド; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[(3-ピロリジン-1-イルメ

チル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-{ [3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ニコチノニトリル; 3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; および、3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[(6-メチル-ビリジン-2-イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; ならびに、

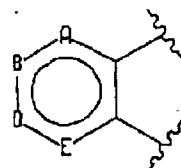
(F) 式:

【化13】



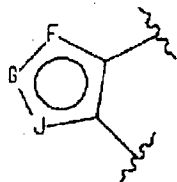
【式中、V、X、YおよびZは、全て炭素であるか、または、それらのうちの1つが窒素であり、かつ、その他が炭素であり; R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の各々が、独立に、水素、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキルチオおよびC(=O)-O-(C₁-C₆)アルキルから選択されるが、ただし、(a) V、XおよびZが炭素である時、R¹は、R²と同一であることはできず; (b) R²およびR³の少なくとも1つは、水素以外である必要があり; (c) V、X、YまたはZが窒素である時、それぞれ、R¹、R⁴、R⁵またはR⁶は、存在せず; 環Aが、縮合ヘテロ芳香族環であり、該ヘテロ芳香族環が5員環ヘテロ芳香族環または6員環ヘテロ芳香族環であり、その6員環ヘテロ芳香族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、

【化14】



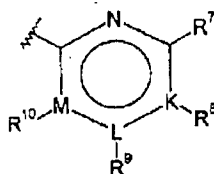
を有し、その5員環ヘテロ芳香族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、式：

【化15】



を有し、前記環の位置“F”、“G”および“J”は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよく；前記環の位置“A”、“B”、“D”および“E”は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよく；前記環の位置“F”、“G”および“J”は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄から選択されてもよいが、ただし、(a) “F”、“G”または“J”の2つより多くがヘテロ原子である場合、前記5員環ヘテロ芳香族環は、(1, 2, 3) - トリアゾール、(1, 2, 3) チアジアゾール、(1, 2, 5) チアジアゾールおよび(1, 2, 5) オキサジアゾールからなる群より選択され；(b) “F”、“G”または“J”のうちの2つがヘテロ原子である場合、そのヘテロ原子1つのみが、酸素または硫黄であってもよく；前記縮合ヘテロ芳香族環は、水素；(C₁-C₆) アルキル；ハロゲン；トリフルオロメチル；アミノ-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキルアミノ-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆) アルキルアミノ-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルコキシ；ヒドロキシ(C₁-C₆) アルキル；(C₁-C₆) アルキル-O-(C₁-C₆) アルキル-；-CN；(C₁-C₆) アルキル-CO-O-(C₁-C₆) アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-O-CO-O-(C₁-C₆) アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-CO-O-；ヒドロキシ；-NO₂；R¹⁵-C(=O)-；R¹⁵-O-C(=O)-；ジ(C₁-C₆) アルキル-N-C(=O)-；(C₃-C₇) シクロアルキルおよびR¹⁵-NH-C(=O)-；ならびに、ハロ、(C₁-C₆) アルキル、-CNまたは-CF₃で任意に置換されたフェニルより選択される置換基と追加の結合を形成することのできる炭素または窒素のいずれか上を、任意に、独立に、置換されていてもよく；R⁸は、式Ph¹で表されるフェニルまたは5員環ヘテロ環もしくは6員環ヘテロ環であり、その6員環ヘテロ環は、式：

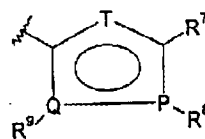
【化16】



【式中、“N”は、窒素である。】を有し、前記環の位置“K”、“L”および“M”は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよく、ただし、“K”、“L”ま

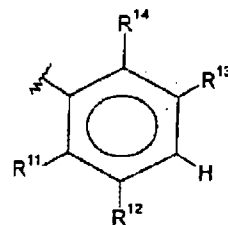
たは“M”の1つのみが窒素であってもよく；その5員環ヘテロ環は、式：

【化17】



を有し、前記環の位置“P”、“Q”および“T”は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄より選択されてもよく、ただし、“P”、“Q”または“T”の1つのみが酸素または硫黄であってもよく、“P”、“Q”または“T”の少なくとも1つは、ヘテロ原子である必要があり；前記Ph¹は、式：

【化18】



【式中、各R¹⁵は、独立に、水素または(C₁-C₆) アルキルである。】で表される基であり；R⁹、R¹⁰およびR¹¹の各々は、水素；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆) アルキル；ハロ；CF₃；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆) アルコキシ；(C₁-C₆) アルキルチオ；R¹⁶O-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-NH-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆) アルキル-N-(CH₂)_n-；(C₃-C₇) シクロアルキル-NH-(CH₂)_n-；H₂N-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-HN-(C=O)-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆) アルキル-N-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₃-C₇) シクロアルキル-NH-(C=O)-(CH₂)_n-；R¹⁶O-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-(O=C)-O-(C₁-C₆) アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-O-(O=C)-O-(C₁-C₆) アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-(O=C)-O-；(C₁-C₆) アルキル-(O=C)-NH-(CH₂)_n-；H(O=C)-NH-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-(O=C)-N[(C₁-C₆) アルキル](CH₂)_n-；H(O=C)-N-[(C₁-C₆) アルキル](CH₂)_n-；ヒドロキシ；H-C(=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-C(=O)-；(C₃-C₆) アルキル-O-C(=O)-；R¹⁵-(CH₂)_n-O-C(=O)-；アミノ-(CH₂)_n-；ヒドロキシ-(C₁-C₆) アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-O-(C₁-C₆) アルキル-；および、シアノから選択され；R⁷、R¹²およびR¹³の

各々は、独立に、水素；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆)アルキル；ハロゲン；CF₃；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆)アルコキシ；(C₁-C₆)アルキルチオ；R¹⁶O-(CH₂)_p-；(C₁-C₆)アルキル-NH-(CH₂)_p-；ジ(C₁-C₆)アルキル-N-(CH₂)_p-；(C₃-C₇)シクロアルキル-NH-(CH₂)_p-；H₂N-(C=O)-(CH₂)_p-；(C₁-C₆)アルキル-HN-(C=O)-(CH₂)_p-；ジ(C₁-C₆)アルキル-N-(C=O)-(CH₂)_p-；(C₃-C₇)シクロアルキル-NH-(C=O)-(CH₂)_p-；R¹⁵O-(C=O)-(CH₂)_p-；(C₁-C₆)アルキル-(O=C)-O-(C₁-C₆)アルキル-；(C₁-C₆)アルキル-O-(O=C)-O-(C₁-C₆)アルキル-；(C₁-C₆)アルキル-(O=C)-O-；(C₁-C₆)アルキル-(O=C)-NH-(CH₂)_p-；H(O=C)-NH-(CH₂)_p-；(C₁-C₆)アルキル-(O=C)-N[(C₁-C₆)アルキル](CH₂)_p-；H(O=C)-N-[(C₁-C₆)アルキル](CH₂)_p-；ヒドロキシ；H-C(=O)-(CH₂)_p-；(C₁-C₆)アルキル-C(=O)-；(C₁-C₆)アルキル-O-C(=O)-；R¹⁵-(CH₂)_p-O-C(=O)-；アミノ-(CH₂)_p-；ヒドロキシ-(C₁-C₆)アルキル-；(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル-；-CHO；および、シアノから選択され；各R¹⁴は、独立に、水素またはハロゲンであり；各R¹⁶は、独立に、水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-C(=O)-、(C₁-C₆)アルキル-O-(C=O)-、(C₁-C₆)アルキル-NH-(C=O)-またはジ(C₁-C₆)アルキル-N-(C=O)-であり；各々は、水素、シアノ、(C₁-C₆)アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CHOまたは(C₁-C₆)アルコキシであり；nは、0～3の整数であり；pは、0～3の整数であり；点線で表した結合は、任意の二重結合であるが；ただし、R¹¹が水素である時、R¹¹およびR¹⁴の1つは、水素以外である。]で表されるアトロブ異性体；であると定義される方法に係る。

【0006】上記方法の具体的な実施態様において、前記ドーパミンアゴニスト療法は、L-ドーパの投与、または、例えば、カルビドーパまたはベンゼラジドのような抹消ドーパデカルボキシラーゼの阻害剤と組み合わせたL-ドーパの投与を含む処置である。

【0007】上記方法のもう1つの具体的な実施態様において、前記化合物は、群(A)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0008】上記方法のもう1つの具体的な実施態様において、前記化合物は、群(B)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0009】本発明は、また、哺乳動物、例えば、ヒト

におけるドーパミンアゴニストに付随するジスキネジーを処置する方法であって、前記哺乳動物に、AMPAレセプター拮抗有効量の群(A)、(B)、(C)、

(D)、(E)もしくは(F)の化合物、または、前記化合物の薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)が上記定義した通りである方法に係る。

【0010】本発明は、また、哺乳動物、例えば、ヒトのドーパミンアゴニスト療法に付随するジスキネジーを処置する方法であって、前記哺乳動物に、PCT国際出願公報No. WO 97/19066に記載されているAMPAレセプター；Neurosearch(Denmark)によって開発され、市販されている化合物“NS-1201”または“NS-409”；Eli Lilly(United States)の化合物“LY-311446(2-アミノ-3-(2-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)フェニル)プロピオン酸)”、“LY-300164(7-アセチル-5-(4-アミノフェニル)-8(R)-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-1,3,7-ジオキサソロ(4,5h)(2,3)ベンゾジアゼピン)”、“LY-293606”、“LY-293558”もしくは“GYKI-53655”または20th CINP(Melbourne), 1996, Abs S-40-1に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；Novo Nordisk(Denmark)の化合物“NNC-07-0775”もしくはPCT国際出願公報No. WO 96/15100に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；Symphony Pharmaceuticals(United States)の化合物“SYM-2206”(4-(アミノフェニル)-1-メチル-6,7-(メチレンジオキシ)-N-ブチル-1,2-ジヒドロフタラジン-2-カルボキサミド)もしくはJournal of Medicinal Chemistry, 1996, 39, 343に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；Servier(France)の化合物“S-17625”(6,7-ジクロロ-2-(1H)-オキソキノリン-3-リン酸もしくはJournal of Medicinal Chemistry, 1996, 39, 197に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；2-カルボキシ-1-メチル-7-トリフルオロメチルイミダゾ(1,2-a)キノキサリン-4(5H)-オンもしくはPCT国際公報Nos. WO 95/21842, WO 96/08492およびWO 96/08493に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；6-(4-ビリジニル)-1H-1,2,3-トリアゾロ(4,5-a)ビリミジン-4-(5H)-オンもしくはJournal of Medicinal Chemistry 1995, 38, 587に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；PCT国際公報Nos. WO 94/26747, WO 95/19346, WO 95/12594, WO 95/02601, WO 95/26342, WO 95/26349, WO 95/26350, WO95/26351, WO 95/26352, WO 96/31511およびWO 95/02602に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)イソオキサゾール-4-イル)プロピオン酸も

しくはPCT国際公報No. WO 95/12587に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; Symphony Pharmaceuticals(United States)の化合物“SYM-2250”; Servier(France)の化合物“S-18986”もしくは13th Int. Symp. Med. Chem. (Paris), 1994, Abs P29に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; Warner-Lambert(United States)の化合物“NNC-07-9202”もしくは208th ACS (Washington, DC), 1994, Abs MEDI 170に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; 化合物“IDRA-21”(7-クロロ-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-5, 5-ジオキシド)もしくはSoc. Neurosci. Abs (Washington, DC), 1993, Abs 124.7および124.8に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; Warner-Lambert(United States)の化合物“NS-409”もしくはJ. Med. Chem. 1995, 38, 3720又はPCT国際公報No. s. WO 96/08494およびWO 96/08495に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; Neurosearch(Denmark)の化合物“NS-393”; Symphony Pharmaceuticals(United States)の化合物“SYM-2101”, “SYM-2007”および“SYM-2057”; Cortex Pharmaceutical(United States)の化合物AMPAAlex”(1-(1, 3-ベンゾジオキソロー5-イルカルボニル)ピペリジン)もしくはScrip. 1995, 2088/9, 14およびScrip. 1996, 2187, 21もしくはPCT国際公報No. WO 96/38414に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; 化合物“LY-293558”“LY-215490”およびデカヒドロ-6-(2-(1H-テトラゾール-5-イルエチル)-3-イソキノリンカルボン酸(CAS registry no. 154652-83-2)もしくはJ. Med. Chem., 1993, 36, 2046に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; 化合物“YM-90K”(1, 4-ジヒドロ-6-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-ニトロ-2, 3-キノキサリンジオン・1HCl(CAS registry no. 154164-30-4またはScrip. 1994, 1972, 14もしくはPCT国際公報No. WO 96/10023に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; 化合物“アロラセタム”(N-(2-(3-ホルミル-2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)エチル)-アセトアミド(CAS registry no. 119610-26-3)もしくはヨーロッパ特許 287988に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; Warner-Lambertの化合物“NS-257”; Novo Nordisk(Denmark)の化合物“NNC-07-9202”もしくはヨーロッパ特許283959およびScience, 1988, 241, 701に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; および, Roche(Switzerland)の“アニラセタム”もしくは1-(4-メトキシベンジル)-2-ピロリジノン(CAS registry no. 72432-10-1)またはヨーロッパ特許5143に記載されている全てのAMPAアンタゴニストからなる群より選択される化合物のAMPAレセプター

拮抗有効量を投与することを含む方法に係る。

【0011】本明細書で使用する“処置する”という用語は、特に断らない限り、このような用語が適用される疾患または状態あるいはこのような疾患または状態の1つ以上の症状の進行を逆転、軽減または抑制するか、または、それらを防止することを意味する。本明細書で使用する“処置”という用語は、“処置する”として上記定義したような処置を行うことをいう。

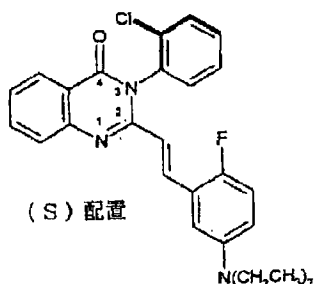
【0012】本明細書で使用する“ジスケネジー”という用語は、特に断らない限り、いずれかの異常または制御不能な運動を意味し、例えば、舞踏病、震え、パリスムス、ジストニア、アテトーシス、ミオクロヌスおよびチックが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0013】本明細書で使用する“ドーパミンアゴニスト療法”という用語または語句は、特に断らない限り、ドーパミンレセプター刺激を増大する療法、例えば、ドーパミンレセプターを直接刺激する療法(例えば、プロモクリプチン)およびドーパミンのレベルを増大する療法(例えば、L-ドーパまたはドーパミン代謝を阻害する薬剤)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。ドーパミンアゴニスト療法としては、例えば、1種以上の以下の薬剤: L-ドーパ; L-ドーパデカルボキシラーゼ阻害剤、例えば、カルビドーパまたはベンゼルアジド、プロモクリプチン、ジヒドロエルゴクリプチン、エチスレルジン、AF-14、アラブチド、ベルゴリド、ピリベジル、ドーパミンD1レセプターアゴニスト、例えば、A-68939、A-77636、ジヒドレキシンおよびSKF-38393; ドーパミンD2レセプターアゴニスト、例えば、カルベलगリン、リスライド、N-0434、ナカサゴリド、PD-118440、プラミベキソール、キンピロールおよびロピニロール; ドーパミン/ β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、例えば、DPDMSおよびドーベキサミン; ドーパミン/ 5 -HT取り込み阻害剤/ 5 -HT-1Aアゴニスト、例えば、ロキシンドール; ドーパミン/ α 1レセプターアゴニスト、例えば、NIH-10494; α 2-アドレナリン作動性アンタゴニスト/ドーパミンアゴニスト、例えば、テルグライド; α 2-アドレナリン作動性アンタゴニスト/ドーパミンD2アゴニスト、例えば、エルゴリン類およびタリベキソール; ドーパミン取り込み阻害剤、例えば、GBR-12909、GBR-13069、GYKI-52895およびNS-2141; モノアミンオキシダーゼ-B阻害剤、例えば、セレギリン、N-(2-ブチル)-N-メチルプロパルギルアミン、N-メチル-N-(2-ベンチル)プロパルギルアミン、AGN-1133、エルゴット誘導体、ラザベマイド、LU-53439、MD-280040およびモフェギリン; および、COMT阻害剤、例えば、CGP-28014、エンタカボンおよび

トルカボンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。本発明でいうドーパミンアゴニスト療法は、中枢神経系の疾患、例えば、パーキンソン病の処置で用いられるが、これに限定されるものではない。

【0014】本明細書で使用する“ドーパミンアゴニスト療法付随のジスキネジー”という用語または語句は、特に断らない限り、ドーパミンアゴニスト療法の過程で付随するか従うか、または、ドーパミンアゴニスト療法によって生ずるか、関連して生ずるか、または、悪化する全てのジスキネジーを意味し、ジスキネジーおよびドーパミンアゴニスト療法は、上記定義した通りである。

【0015】上記した群(A)および(B)の化合物において、各化合物の最初に出てくる“(S)”と言う表示は、アトロブ異性体としての各化合物の配置を言う。群(F)の化合物も、また、アトロブ異性体であり、群(C)、(D)および(E)の化合物は、アトロブ異性体を包含する。アトロブ異性体とは、分子内の単結合の周りの回転が分子のその他の部分との立体的相互作用の*



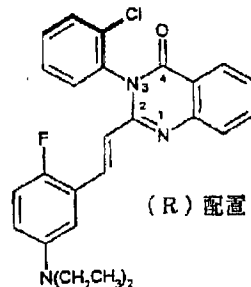
上記構造式において、太線は、2-クロロフェニル基の太線原子がキノザリン環の平面の上側に存在するように立体的に拘束されていることを示す。この立体的拘束は、キノザリン環の3位の窒素を2-クロロフェニル基に結合する単結合の周りの自由回転を妨げる回転エネルギー障壁による。上記(S)配置は、また、群(F)の式(1)において例示される。群(A)、(B)および(F)のその他の化合物は、上記例示した構造標識“(S)配置”と類似の(S)配置を有する全てアトロブ異性体である。群(C)、(D)および(E)の化合物は、また、上記例示した(S)および(R)配置に対応する(S)および(R)配置を有するアトロブ異性体として存在することができ、アトロブ異性体として単離することができる。

【0017】上記アトロブ異性体に加えて、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)の化合物は、キラル中心を有し、したがって、異なるエナンチオマーおよびジアステレオ異性体形として存在することができる。本発明は、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)の化合物の全ての光学異性体および全ての立体異性体ならびにそれらの混合物に係り、それぞれ、それらを含むまたは使用する上記定義し

*結果として妨害されるかまたは著しく遅くなり、単結合の両端の置換基が非対称である時に生ずる配座異性体である。アトロブ異性体の詳細な解説は、Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 101-102(4th ed. 1992)およびOki, Tor. Stereochem., 14, 1-81(1983)に見ることができる。群(A)、(B)および(F)のうちの各化合物は、アトロブ異性体と同一の(S)配置を有する。この配置は、米国仮特許出願Nos. 60/038905(1997年2月28日出願)および60/038540(1997年2月28日出願)に記載されており、この両者を上記のように参照する。この配置は、(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-3H-キノゾリン-4-オンである群(A)に列挙された最初の化合物に関して例示することができる。以下に、両アトロブ異性体の配置を例示する。

【0016】

【化19】



た処置の全ての方法に係る。

【0018】本発明の方法は、また、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)の化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩類の使用に係る。本発明の前述の塩基化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩類を製造するために使用される酸類は、非毒性の酸付加塩類、すなわち、薬理学的に許容可能なアニオン類を含む塩類、例えば、塩酸塩、臭素酸塩、ヨウ素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカレート、ベンゾエート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、p-トルエンスルホネート、およびパーモエート[すなわち、1,1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)]塩を形成するものである。

【0019】本発明は、また、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)の化合物の塩基付加塩類に係る。性質が酸性の群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)の化合物の薬学的に許容可能な塩基塩類を製造するために使用することの

できる塩基類は、このような化合物と非毒性の塩基塩類を形成するものである。このような非毒性塩基塩類としては、このような薬理学的に許容可能なカチオン類、例えば、アルカリ金属カチオン類（例えば、カリウムおよびナトリウム）およびアルカリ土類金属カチオン類（例えば、カルシウムおよびマグネシウム）、アンモニウムまたは水溶性アミン付加塩類、例えば、N-メチルグルカミン（メグルミン）、および、薬学的に許容可能な有機アミン類の低級アルカノールアンモニウムおよびその他の塩基塩類から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0020】群（A）、（B）、（C）、（D）、（E）および（F）の化合物は、容易に製造される。群（A）の化合物は、上記した米国仮特許出願No. 60/038905（1997年2月28日出願）に記載された1種以上の方法に従い、アトロピン異性体として製造および分離することができる。群（B）の化合物は、上記した米国仮特許出願No. 60/038540（1997年2月28日出願）に記載された1種以上の方法に従い、アトロピン異性体として製造および分離することができる。群（C）の化合物は、上記したPCT国際出願No. PCT/IB97/00134（1997年2月17日出願）に記載された1種以上の方法に従い製造することができる。群（D）の化合物は、上記した米国仮特許出願No. 60/049083（1997年6月9日出願）に記載された1種以上の方法に従い製造することができる。群（E）の化合物は、上記した米国仮特許出願No. 60/049082（1997年6月9日出願）、および、上記した発明者として Bertrand L. Chenard, Williard M. Welch and Anthony R. Reinhold 連名で1997年7月21日出願された“Quinazolin-4-one/AMPA Antagonists”と題する米国仮特許出願に記載された1種以上の方法に従い製造することができる。群（F）の化合物は、上記した発明者として Bertrand L. Chenard and Williard M. Welch 連名で1997年8月27日出願された“Novel Atropisomers Of 2,3-Disubstituted-(5,6)-Heteroaryl fused-Pyrimidin-4-ones”と題する米国仮特許出願に記載された1種以上の方法に従い製造することができる。

【0021】上記群（A）、（B）、（C）、（D）、（E）および（F）の化合物は、性質が塩基性であり、種々の無機および有機酸類と広範に異なる種々の塩類を形成することができる。このような塩類は、動物に投与するために薬学的に許容可能である必要があるが、薬学的に許容不能な塩としての反応混合物より、群（A）、（B）、（C）、（D）、（E）または（F）の化合物を最初に単離し、ついで、アルカリ試薬での処理によって、後者を簡単に遊離塩基化合物に変換し、続いて、遊離の塩基を薬学的に許容可能な酸付加塩に変換することが望ましいことが多い。本発明の方法の塩基化合物の酸付加塩類は、塩基化合物を水性溶剤媒体中または適当な

有機溶剤、例えば、メタノールまたはエタノール中で実質的に当量の選択された無機または有機酸で処理することによって容易に製造される。溶剤を注意深く蒸発させると、所望される固体塩が得られる。

【0022】群（A）、（B）、（C）、（D）、（E）および（F）の塩基化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩類を製造するために使用される酸類は、非毒性の酸付加塩類を形成するもの、すなわち、薬理学的に許容可能なアニオン類を含有する塩類、例えば、塩酸塩、塩化臭素塩、ヨウ化水素塩、硝酸塩、硫酸塩もしくは硫酸水素塩、リン酸塩もしくは酸リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩もしくは酸クエン酸塩、酒石酸もしくは酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコネート、サッカレート、ベンゾエート、メタンスルホネートおよびパーモエート〔すなわち、1,1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)〕塩類である。

【0023】性質が酸性である群（A）、（B）、（C）、（D）、（E）および（F）の化合物は、種々の薬理学的に許容可能なカチオン類と塩基塩類を形成することができる。このような塩類の例としては、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウムおよびカリウム塩類が挙げられる。これら塩類は、全て、慣用的な技術によって製造される。本発明の薬学的に許容可能な塩基塩類を製造するために試薬として使用される化学的な塩基類は、本明細書に記載した群

（A）、（B）、（C）、（D）、（E）および（F）の酸性化合物と非毒性塩基塩類を形成するものである。これら非毒性塩基塩類としては、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム等の薬理学的に許容可能なカチオン類より誘導されるものが挙げられる。これら塩類は、対応する酸性化合物を所望される薬理学的に許容可能なカチオン類を含有する水溶液で処理し、ついで、得られる溶液を、好ましくは、減圧下で蒸発乾固することによって容易に製造することができる。これとは別に、これらは、また、酸性化合物と所望されるアルカリ金属アルコキシドとの低級アルカノール溶液を混合し、ついで、前と同様に、得られる溶液を蒸発乾固することによっても製造することができる。いずれの場合にも、所望される最終生成物の収率の最大生成物を得るべく、反応を確実に完了させるために、化学量論量の試薬を、好ましくは、使用する。

【0024】AMPAレセプター拮抗作用についての群（A）、（B）、（C）、（D）、（E）および（F）の化合物のインビトロおよびインビボ活性は、当業者ならば利用可能な方法によって測定することができる。群（A）、（B）、（C）、（D）、（E）および（F）の化合物の活性を測定するための1つの方法は、ニューロンへのAMPAレセプター活性化誘発⁴⁵Ca²⁺取り込みの阻害による。AMPAレセプター活性化誘発⁴⁵Ca

$^{2+}$ のニューロンへの取り込みの阻害を測定するための具体的な方法は、以下に、記載する。

【0025】ニューロン1次培養

ラット小脳顆粒ニューロンの培養を、Parks, T. N., Arntman, L. D., Alasti, N and Nemeth, E. F.により Modulation Of N-Methyl-D-Aspartate Receptor-Mediated Increase in Cytosolic Calcium in Cultured Rat Cerebellar Granule Cells, Brain Res. 552, 13-22(1991)に記載されているようにして製造する。この方法に従い、小脳は、8日齢のCDラットから取り出され、1mm片に細断され、カルシウム-マグネシウムを含まない0.1%トリプシン含有チロイド溶液中、37℃で15分間インキュベートする。ついで、微細穴のバスツールピペットを使用し、組織をすり潰す。細胞懸濁液を穴当たり10⁵細胞でポリ-D-リシン被覆96穴組織培養板上に置く。培地は、Earleの塩、10%熱不活性化された胎児ウシ血清、2mMのL-グルタミン、21mMのグルコース、ペニシリン-ストレプトマイシン（1ml当たり100単位）および25mMのKClを含む最小必須培地（Minimal Essential Medium）（MEM）からなる。24時間後、培地は、10 μ Mのシトシンアラビノースを含有する新たな培地と置換し、細胞分裂を抑制する。培養液は、6～8日後に使用する。

【0026】AMPAレセプター活性化-誘発 45 Ca²⁺取り込み

AMPAレセプター活性化-誘発 45 Ca²⁺取り込みに及

ぼす薬剤の効果は、上記したようにして製造されるラットの脳顆粒細胞培養液中で調べることができる。96穴板内の培養液を血清を含まない培地中でほぼ3時間予めインキュベートし、ついで、Mg²⁺を含まず、0.5mMのDTT、10 μ Mのグリシンおよび薬剤を2×最終濃度で含有する平衡塩溶液（mMで：pH7.4における120NaCl；5KCl；0.33NaH₂PO₄；1.8CaCl₂；22.0グルコースおよび10.0HEPES）中で10分間予めインキュベートする。反応は、100 μ MのAMPAレセプターアゴニストカイニン酸および 45 Ca²⁺（最終特異活性250Ci/mol）を含有する等容積の平衡塩溶液を迅速に添加することによって開始する。25℃で10分後、反応は、 45 Ca²⁺含有溶液を吸引することによって停止し、細胞5Xを添加カルシウムを含有せず0.5mMのEDTAを含有する氷冷平衡塩溶液中で洗浄する。

【0027】ついで、細胞を0.1%トライトン-X100中で一晚インキュベーションすることによって溶解し、ついで、溶解物中の放射活性を測定する。上記した群（A）、（B）、（C）、（D）、（E）および（F）の全ての化合物は、0.5 μ M以下の濃度で、50%以上もAMPAレセプター活性化誘発 45 Ca²⁺取り込みを阻害した。

【0028】

【表1】

表1: AMPA活性試験を使用するIC₅₀データ

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	35
(S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン	22
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン	110
3-(2-ブロモフェニル)-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン	120
6-クロロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3-オ-トリル-3H-キナゾリン-4-オン	115
3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン	173

表1 (続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
6-クロロ-2-[2-(6-メチル-ピリジン -2-イル)-ビニル]-3-オ-トリル-3H -キナゾリン-4-オン	313
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2- -(2-ピリジン-2-イル-エチル)-3H- キナゾリン-4-オン	140
6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6- フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾ リン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-カル ボアルデヒド	100
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2- -[2-(6-メチルアミノメチル-ピリジン-2- -イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン	90
N-(6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)- 6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ- キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2- -イルメチル)-N-メチル-アセトアミド	74
3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(4- ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビ ニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	75
6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6- フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾ リン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-カル ボニトリル	200

表1 (続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
3-(2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ビリ ジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4 -オン	160
3-(2-ブromo-フェニル)-6-フルオロ-2 -(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H- キナゾリン-4-オン	120
3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6- ジエチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビ ニル]-3H-キナゾリン-4-オン	74
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2 -[2-(6-フルオロメチル-ビリジン-2-イ ル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン	57
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2 -[2-[6-(イソプロピルアミノ-メチル)- ビリジン-2-イル]-ビニル]-3H-キナゾリ ン-4-オン	58
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2 -[2-[6-(2-メチル-ピペリジン-1-イ ルメチル)-ビリジン-2-イル]-ビニル]-3 H-キナゾリン-4-オン	86
3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6- エチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニ ル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	84

表1(続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6- -エトキシメチル-ピリジン-2-イル)-ビニ ル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	80
6-ブromo-2-(2-ピリジン-2-イル-ビ ニル)-3-オ-トリル-3H-キナゾリン-4 -オン	110
6-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル) -2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3 H-キナゾリン-4-オン	180
3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6- -ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イル) -ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン 4-オン	160
3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6- -{[(2-ジメチルアミノエチル)-メチル -アミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)- ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4 -オン	150
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン- 2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4- オン	60

表1 (続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
酢酸6-(2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル)-ピリジン-2-イルメチルエステル	47
3-(2-ブロモフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	39
3-(2-ブロモフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン	64
酢酸6-(2-[3-(2-ブロモフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル)-ピリジン-2-イルメチルエステル	114
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メトキシメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン	40
ジエチルアミノ酢酸6-(2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル)-ピリジン-2-イルメチルエステル	130

表1 (続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3- -イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾール -4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4 -オン	16
3-(2-ブロモフェニル)-6-フルオロ- 2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン- 2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4- オン	49
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-[2-(6-ピロリジン-1-イルメチル- ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾ リン-4-オン	37
2-{2-[3-(2-クロロ-ピリジン-3- イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジ ヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキ シ-ビニル}-ニコチノニトリル	55
3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6- -ジエチルアミノメチル)-ピリジン-2-イル] -2-ヒドロキシ-ビニル]-6-フルオロ-3 H-キナゾリン-4-オン	3
2-{2-[3-(2-クロロ-ピリジン-3-イ ル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒ ドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ -ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル	52

表1 (続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチルチア ゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリ ン-4-オン	13000
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチルピリ ジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン -4-オン	5500
2-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6- フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキ ナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシビニル} -6-メチルニコチノニトリル	9
2-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6- フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキ ナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシビニル} -ニコチノニトリル	20
2-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6- フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキ ナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシビニル} -ベンゾニトリル	130
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-(2-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル -ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン	250

表1 (続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メチル- ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジ ヒドロキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキ シ-ビニル}-ベンゾニトリル	119
2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3- イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジ ヒドロキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキ シ-ビニル}-ベンゾニトリル	52
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ- 2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-2-ヒ ドロキシ-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン	250
3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ビ ロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)- メチル]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジ ン-4-オン	2500
3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(2-フ ルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チ エノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン	25
2-{[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ -キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ベ ンゾニトリル	15

表1 (続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
3- { 3- (2-クロロフェニル) -6-フル オロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリ ン-2-イルメチル } -アミノ } -ベンゾニトリ ル	15
3- (2-クロロフェニル) -2- [(3-ジ エチルアミノメチルフェニルアミノ) -メチル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	31
3- (2-クロロフェニル) -6-フルオロ-2 - (ピリジン-2-イルアミノメチル) -3H -キナゾリン-4-オン	47
3- (2-クロロピリジン-3-イル) -6- フルオロ-2- (m-トリルアミノメチル) - 3H-キナゾリン-4-オン	3000
3- (2-クロロピリジン-3-イル) -6- フルオロ-2- [(6-メチルピリジン-2- イルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4 -オン	53
3- (2-クロロフェニル) -6-フルオロ- 2- (ピリジン-2-イルアミノメチル) -3H -キナゾリン-4-オン	145
N- (3- { [3- (2-クロロフェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ キナゾリン-2-イルメチル } -アミノ } -フェ ニル) -アセトアミド	258

表1 (続き)

化 合 物	LC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェ ニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4 -オン	11
2-[(3-(2-クロロフェニル)-6-フ ルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾ リン-2-イルメチル)-アミノ]-ニコチノニ トリル	23
3-(2-クロロピリジン-3-イル)-6- フルオロ-2-[(2-フルオロフェニルアミ ノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン	45
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-[(2-フルオロフェニルアミノ)-メチ ル]-3H-キナゾリン-4-オン	14
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-[(6-メチルピリジン-2-イルアミノ) -メチル]-3H-キナゾリン-4-オン	259

【0029】以下の処理は、パーキンソン病の処置にお
けるドーパミンアゴニスト療法付随のジスキネジーの処
置において、群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E)および(F)の化合物の効能を評価するのに使用
することができる。老齢の雌アカゲザルを以下のように
パーキンソン病とする。各サルには、右内頸動脈を介し
て、0.4 mg/kgのMPTP (1-メチル-4-フェニ
ル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン)を最初に
注入する。3~6週間の挙動を評価し、安定な片側の欠
陥を有すると判定した後、その動物は、左の内頸動脈を
介して、2回目のMPTP注射を受けさせる。このプロ
トコールに従い傷害を受けたサルは、L-ドーパとアポ
モルフィネとに対して応答する安定な両側の欠陥を有す
ることを示した。一度、サルがパーキンソン病にかかる
と、ジスキネジーは、サルを1日2回PHNO ((+)
-4-プロピル-9-ヒドロキシナフトキサジン) (ド
ーパミンアゴニスト)の皮下注射で処置することによ
ってほぼ3~6週間かけて誘発される。ジスキネジーは、
PHNO注射後30分で評価し、次の120分間、30
分毎に以下を考慮して評価される。ジスキネジーのタイ
プ(舞踏病、ジストニア)；強度(0=不在；1=軽
度；2=中程度；3=重度)；および、局所解剖(腕、
足、胴体、全身化)。全てのスコア(0-3)は、5つ
の測定値で平均を取る。スコアリングは、コードしたビ
デオテープより盲目的に行う。ついで、群(A)、

(B)、(C)、(D)、(E)または(F)の化合物
をドーパミンアゴニストと一緒に投与範囲0.05 mg/kg

q~1 mg/kgで投与する。

【0030】本発明の方法に使用される薬学的組成物
は、当業者になじみの深い方法に従い製造することがで
きる。例えば、群(A)、(B)、(C)、(D)、
(E)もしくは(F)の化合物またはその薬学的に許容
可能な塩(以降、“活性成分”と称す)を含有する薬学
的組成物は、1種以上の薬学的に許容可能な担体を使用
して慣用的な方法で配合することができる。かくして、
活性化化合物は、経口、頬、鼻腔内、非経口(例えば、静
脈内、筋肉内または皮下)用、経皮用(例えば、パッ
チ、軟膏、クリームまたはイオン導入法)または直腸投
与用に配合されるか、あるいは、吸入または散布による
投与のために適した形に配合される。

【0031】経口投与については、薬学的組成物は、薬
学的に許容可能な賦形剤、例えば、結合剤(例えば、予
めゲラチン化されたトウモロコシ澱粉、ポリビニルピロ
リドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)；
充填剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロースまたは
リン酸カルシウム)；滑剤(例えば、ステアリン酸マグ
ネシウム、タルクまたはシリカ)；崩壊剤(例えば、ポ
テト澱粉またはナトリウム澱粉グリコレート)；また
は、湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)と慣用
的な手段によって製造される、例えば、錠剤またはカプ
セルの形を取ることができる。錠剤は、当分野周知の方
法によって被覆することができる。経口投与のための液
体制剤は、例えば、溶液、シロップまたは懸濁液の形を
取ることができ、あるいは、それらは、使用前に水また

は適当なビヒクルで調製するための乾燥製品として提供することができる。このような液体製剤は、薬学的に許容可能な添加剤、例えば、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは水素化された食用油）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、オイル状のエステル類またはエチルアルコール）；および、保存剤（例えば、メチルもしくはプロピルp-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸）と慣用的な手段によって製造することができる。

【0032】類投与については、薬学的組成物は、慣用的な方法で配合された錠剤またはロゼンジの形を取ることができる。

【0033】活性化合物は、慣用的なカテーテル挿入技術または注入を使用することを含む注射による非経口投与のために配合することができる。注入のための配合物は、単位剤形の形、例えば、アンプル内もしくは多用量コンテナ中に保存剤を加えて提供することができる。組成物は、オイル状または水性ビヒクル中で、懸濁液、溶液または乳化液のような形を取ることができ、懸濁剤、安定剤および／または分散剤のような配合剤を含有することができる。これとは別に、活性成分は、適当なビヒクル、例えば、バイロジェンを含まない滅菌水で、使用前に、再調製するための粉末の形態であってもよい。

【0034】活性化合物は、また、例えば、慣用的な座剤基剤、例えば、ココアバターまたはその他のグリセリド類を含有する直腸組成物、例えば、座剤または保持浣腸に配合することができる。

【0035】鼻腔投与または吸入による投与のために、活性化合物は、便宜上、患者によって絞り出されるかまたはポンプ輸送されるポンプスプレーコンテナからの溶液または懸濁液の形、または、加圧コンテナまたは*

*ネブライザー(nebulizer)から安定な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適当なガスの使用によるエアロゾルスプレー供給で供給される。加圧エアロゾルの場合には、投薬単位は、計量された量を供給するバルブを設けることによって測定することができる。加圧コンテナまたはネブライザーは、活性化合物の溶液または懸濁液を収容することができる。吸入器または散布器に使用されるカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチン製の）は、活性化合物と適当な粉末基剤、例えば、ラクトースまたは澱粉の粉末混合物を含有させて配合することができる。

【0036】処置を要する平均ヒト成人の経口、非経口または類投与のために本発明の方法で使用される活性化合物の提案用量は、例えば、1日1〜4回投与することのできる単位用量当たり活性成分0.01〜100mg/kgである。

【0037】平均ヒト成人の処置における本発明の方法で使用されるエアロゾル配合物は、好ましくは、エアロゾルの各計量された用量または“パフ(puff)”が20μg〜1000μgの活性化合物を含有するように決められる。エアロゾルでの総日用量は、100μg〜10mgの範囲内である。投与は、1日数回、例えば、2、3、4または8回行うことができ、例えば、各回、1、2または3用量与えることができる。

【0038】経皮投与のためには、組成物は、例えば、それぞれ、1991年4月2日および1994年11月15日に発行された米国特許5,004,610および5,364,630に記載されているような慣用的な方法で配合されるパッチ、クリーム、軟膏またはイオン導入法の形を取ることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁹

// C 0 7 D 239/91

識別記号

401/04	2 3 9
401/06	2 3 9
401/12	2 3 9
401/14	2 0 7
	2 3 9
403/04	2 3 9
403/10	2 0 7
403/12	2 0 7
405/04	2 0 9
413/14	2 1 3
417/06	2 3 9
417/14	2 1 3

F I

C 0 7 D 239/91

401/04	2 3 9
401/06	2 3 9
401/12	2 3 9
401/14	2 0 7
	2 3 9
403/04	2 3 9
403/10	2 0 7
403/12	2 0 7
405/04	2 0 9
413/14	2 1 3
417/06	2 3 9
417/14	2 1 3

495/04

105

495/04

105Z

(72)発明者 ウィリアム・マクコーワン・ウェルチ・ジュニア
アメリカ合衆国コネチカット州06355, ミ
スティック, ビークォット・アベニュー
116